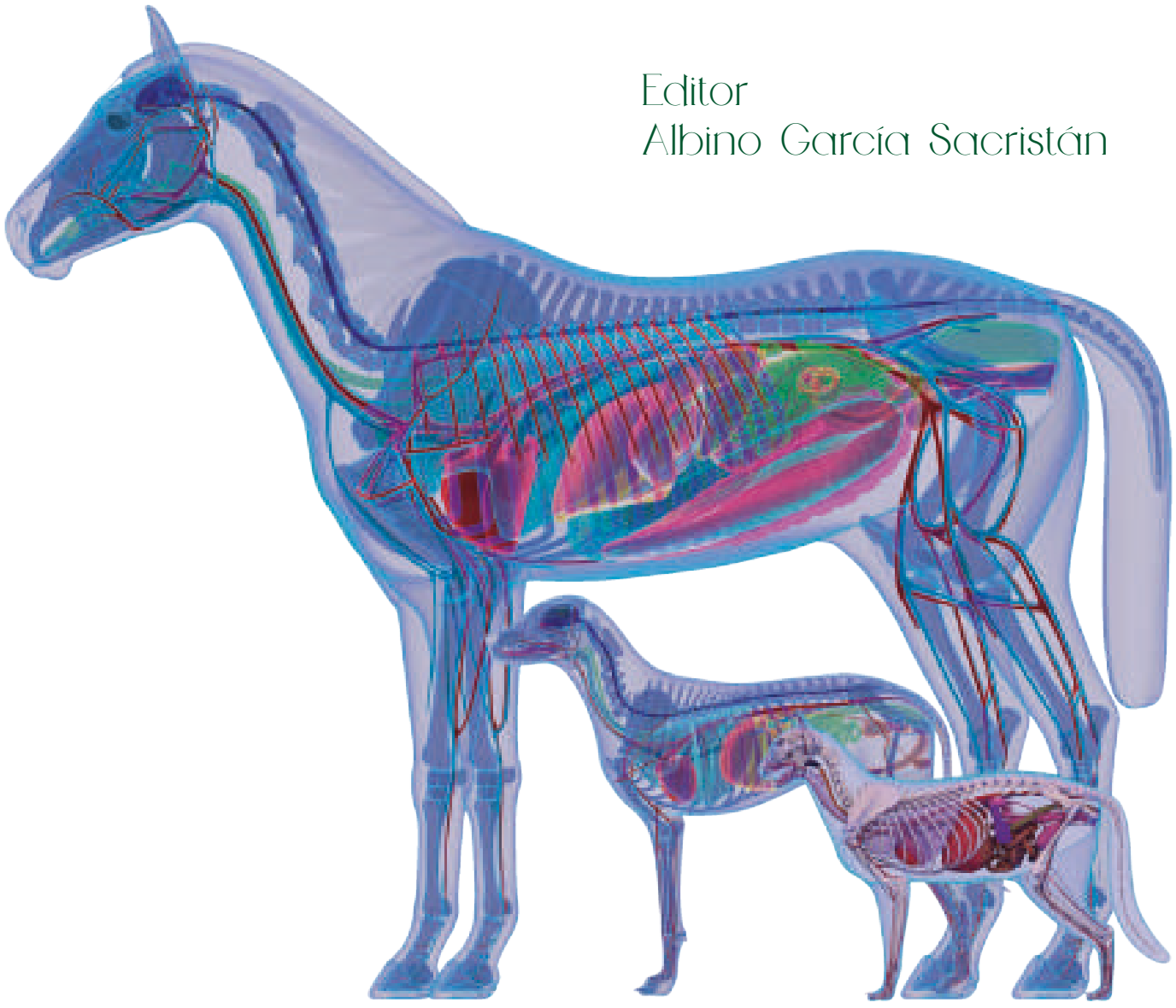
© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FISIOLOGÍA VETERINARIA

Editor
Albino García Sacristán



Editorial
Tébar Flores

FISIOLOGÍA VETERINARIA

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FISIOLOGÍA VETERINARIA

Editor:
Albino García Sacristán

Editorial
Tébar Flores

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Datos de catalogación bibliográfica:
FISIOLOGÍA VETERINARIA
Editor: Albino García Sacristán

EDITORIAL TÉBAR FLORES, S.L., Madrid, año 2018
ISBN Digital: 978-84-7360-644-8
Materias: MZH. Anatomía y fisiología veterinarias
Formato: 200 × 280 mm
Páginas: 1296

www.tebarflores.com

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con la autorización expresa de Editorial Tébar Flores. La infracción de estos derechos puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y siguientes del Código Penal).

FISIOLOGÍA VETERINARIA
Editor: Albino García Sacristán

© EDITORIAL TÉBAR FLORES, S.L., Madrid, año 2018
Tel.: 91 550 02 60
Fax: 91 550 02 61
pedidos@tebarflores.com
www.tebarflores.com

ISBN Digital: 978-84-7360-644-8

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

COORDINADORES

PARTE I
FISIOLOGÍA DEL NERVIO Y MÚSCULO
Albino García Sacristán

PARTE II
SISTEMA NERVIOSO
Albino García Sacristán

PARTE III
MEDIO INTERNO
Javier González Gallego

PARTE IV
SISTEMA CARDIOVASCULAR
Francisco Castejón Montijano

PARTE V
SISTEMA RESPIRATORIO
Mª Divina Murillo López de Silanes

PARTE VI
SISTEMA EXCRETOR
Javier González Gallego

PARTE VII
SISTEMA DIGESTIVO
Ginés M. Salido Ruiz

PARTE VIII
SISTEMA ENDOCRINO
Luis Felipe de la Cruz Palomino

PARTE IX
SISTEMA REPRODUCTOR
Luis Felipe de la Cruz Palomino

PARTE X
TERMORREGULACIÓN
Mª Divina Murillo López de Silanes

PARTE XI
FISIOLOGÍA DEL EJERCICIO
Francisco Castejón Montijano

AUTORES

Estrella Agüera Buendía
Catedrática de Fisiología
Departamento de Biología Celular,
Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

Sergio Agüera Carmona
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Biología Celular,
Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

Ana Isabel Alcalde Herrero (†)
Catedrática de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

Mar Almar Galiana
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Ana Isabel Álvarez de Felipe
Catedrática de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Aura Antunes Colaço
Catedrática de Universidad
Departamento de Ciencias Veterinarias
Universidad de Trás os Montes e Alto Douro
(Vila Real - Portugal)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

María Arias Álvarez
Profesor Contratado Doctor
Departamento de Producción Animal
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

María del Pilar Arruebo Loshuertos
Catedrática de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

Juan Pablo Barrio Lera
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Sara Benedito Castellote
Catedrática de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

Cristina Camello Almaraz
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Pedro J. Camello Almaraz
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Jesús Casabiell Pintos
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Santiago de Compostela
(Campus Lugo)

Francisco Castejón Montijano
Catedrático de Fisiología
Departamento de Biología Celular,
Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

Angelina Chiappe Barbará
Profesora Titular de Fisiología
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad de Buenos Aires
(Argentina)

Fernando Cordido Carballido
Catedrático de Universidad
Departamento de Medicina
Universidad de A Coruña
(A Coruña)

Alejandro Córdova Izquierdo
Profesor Titular de Gestión de la Eficiencia
Reproductiva y Genética
Departamento de Producción agrícola
y Animal
Universidad Autónoma Metropolitana
(Ciudad de México – México)

Luis Felipe Cruz Palomino
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Santiago de Compostela
(Campus Lugo)

Begoña María Escribano Durán
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Biología Celular,
Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

Graça Ferreira-Dias
Catedrática de Universidad
Departamento de Morfología y Función
Universidad Técnica de Lisboa
(Portugal)

Albino García Sacristán
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense
(Madrid)

Javier González Gallego
Catedrático de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Antonio González Mateos
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Medardo Hernández Rodríguez
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

Marcel Jiménez Farrerons
Catedrático de Fisiología
Departamento de Biología Celular
Universidad Autónoma de Barcelona
(Barcelona)

Pedro Lorenzo González
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología Animal
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

Miguel López Pérez
Profesor Titular de Universidad
Departamento de Fisiología
Universidad de Santiago de Compostela
(Campus Lugo)

Juan Antonio Madrid Pérez
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Murcia
(Murcia)

Paula A. Martins de Oliveira
Profesora Agregado de Universidad
Departamento de Ciencias Veterinarias
Universidad de Trás-os-Montes e Alto Douro
(Vila Real - Portugal)

Carmen Matás Parra
Catedrática de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Murcia
(Murcia)

Nyurky Matheus Cortez
Profesora Agregada de Fisiología
Departamento de Ciencias Básicas
Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado
(Lara - Venezuela)

José Luis Mauriz Gutiérrez
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Gracia Merino Peláez
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

José Emilio Mesonero Gutiérrez
Catedrático de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

Ana María Muñoz Juzado
Catedrática de Medicina y Cirugía Animal
Departamento de Medicina y Cirugía Animal
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

María Divina Murillo López de Silanes
Catedrática de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

José Antonio Pariente Llanos
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

María Rosario Pascual y Pascual
Profesora Titular de Universidad
Departamento de Producción Animal
y Ciencia de los Alimentos
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Miguel Ángel Plaza Carrión
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

Dolores Prieto Ocejo
Catedrática de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

Paz Recio Visedo
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Pedro Cosme Redondo Liberal
Profesor Contratado Doctor
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Margarita Rico Gómez
Profesora Titular de Producción Animal
Universidad de Santiago de Compostela
(Campus Lugo)

Luis Rivera de los Arcos
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense de Madrid
(Madrid)

Ana Beatriz Rodríguez Moratinos
Catedrática de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Badajoz)

María Jesús Rodríguez-Yoldi
Catedrática de Fisiología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad de Zaragoza
(Zaragoza)

Mercedes Rodríguez Vieytes
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Santiago de Compostela
(Campus Lugo)

Juan Antonio Rosado Dionisio
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

María Dolores Rubio Luque
Catedrática de Fisiología
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

Salvador Ruiz López
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Murcia
(Murcia)

Ginés M. Salido Ruiz
Catedrático de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Sonia Sánchez Campos
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Pilar Sánchez Collado
Profesora Titular de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Rafael Santisteban Valenzuela
Catedrático de Fisiología
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

José Antonio Tapia García
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Fisiología
Universidad de Extremadura
(Cáceres)

Pablo Ignacio Trigo
Profesor Adjunto de Fisiología
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de la Plata
(Buenos Aires - Argentina)

María Jesús Tuñón González
Catedrática de Fisiología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Universidad de León
(León)

Rafael Vivo Rodríguez
Catedrático de Fisiología
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Universidad de Córdoba
(Córdoba)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ÍNDICE

PREFACIO……..……..……ix

INTRODUCCIÓN……..……1

TEMA 1……1

TEMA 2……13

PARTE I……...25

TEMA 3……..……27

TEMA 4……..……59

TEMA 5……..……79

TEMA 6……..……99

PARTE II……...117

TEMA 7……..……119

TEMA 8……..……129

TEMA 9……..……145

TEMA 10……..……165

TEMA 11……..……175

TEMA 12……..……191

TEMA 13……..……211

TEMA 14……..……219

TEMA 15……..……227

TEMA 16……..……247

PARTE III……..267

TEMA 17…….261

TEMA 18…….281

TEMA 19…….299

TEMA 20…….317

TEMA 21…….335

PARTE IV……..353

TEMA 22…….355

TEMA 23…….369

TEMA 24…….385

TEMA 25…….395

TEMA 26…….403

TEMA 27…….419

TEMA 28…….427

TEMA 29…….439

PARTE V……..445

TEMA 30…….447

TEMA 31…….461

TEMA 32…….469

TEMA 33…….477

TEMA 34…….489

PARTE VI……503

TEMA 35…….505

TEMA 36…….521

TEMA 37……..537

TEMA 38……561

TEMA 39……565

PARTE VII……..577

TEMA 40……579

TEMA 41……591

TEMA 42……..609

TEMA 43……633

TEMA 44……647

TEMA 45……..659

TEMA 46……675

TEMA 47……683

TEMA 48……..697

TEMA 49……717

TEMA 50……733

PARTE VIII……..755

TEMA 51……757

TEMA 52……769

TEMA 53……..781

TEMA 54……793

TEMA 55……803

TEMA 56……..817

TEMA 57……831

TEMA 58……857

TEMA 59……..871

TEMA 60……..……..885

TEMA 61……..……901

TEMA 62……..……917

TEMA 63……..……..935

PARTE IX……..……..……..947

TEMA 64……..……949

TEMA 65……..……961

TEMA 66……..……..979

TEMA 67……..……933

TEMA 68……..……..1009

TEMA 69……..……...1031

TEMA 70……..……..1043

TEMA 71……..……..1071

TEMA 72……..……1077

TEMA 73……..……..1099

TEMA 74……..……..1115

TEMA 75……..……1129

PARTE X……..……..……...1151

TEMA 76……..……..1153

TEMA 77……..……..1165

PARTE XI……..……...1179

TEMA 78……..……..1181

TEMA 79……..……..1191

TEMA 80……..……1201

TEMA 81……1219

TEMA 82……1233

INDICE ALAFABÉTICO……1249

Prefacio

El objetivo de la Fisiología es el estudio de las funciones de los seres vivos y el modo en cómo estas se regulan, lo que requiere un buen conocimiento de la constitución morfológica y química del organismo y de los procesos bioquímicos y biofísicos que tienen lugar en su seno. Sin embargo, no basta saber qué hace determinado órgano, aparato o sistema, los fisiólogos deben conocer cómo lo hace, ya que el problema real es aprender a desarrollar esta ciencia para llegar a resolver su meta definitiva: comprender la naturaleza de la vida.

Cuando publicamos en 1995 ***Fisiología Veterinaria***, la mayoría de las respuestas a los procesos fisiológicos de los seres vivos solo podían orientarse en términos biológicos, aunque ya se empezaban a explorar eficazmente a nivel molecular. En los 20 años transcurridos desde la primera edición de este texto, la fisiología molecular y celular ha facilitado la comprensión de los receptores y canales iónicos para la propagación de señales. Igualmente, los estudios estructurales también han permitido el conocimiento de los receptores de membrana acoplados a los sistemas intracelulares de segundo mensajero, así como el papel que desempeñan estos sistemas en la regulación de las respuestas fisiológicas de las células. Estos hechos hacen que los mecanismos fisiológicos puedan explicarse cada vez más en términos moleculares y biofísicos, en lugar de simplemente como una serie de fenómenos biológicos independientes, lo que motiva la revisión constante de cada proceso funcional.

Uno de los objetivos de este texto consiste en resaltar la eficacia de los mecanismos homeostáticos del organismo animal, que permiten, mediante mecanismos de retroalimentación, mantener el estado fisiológico, sin los cuales no sería posible la vida. Cuando los factores, tanto internos como externos, generan una disfunción, la homeostasis se interrumpe y el organismo trata de compensarlo. Si la compensación tiene éxito, la homeostasis se restablece. Si, por el contrario, la compensación falla, se desarrolla la enfermedad.

La fisiología veterinaria o de los animales domésticos y útiles es esencialmente una fisiología comparada. Su propósito es determinar cuáles son las bases comunes de las manifestaciones y procesos vitales en las diversas especies animales, tomando en consideración las particularidades morfológicas y funcionales resultantes de la adaptación de cada especie a determinadas condiciones de vida. Los principios vitales se encuentran ligados a estructuras materiales ordenadas, a células, tejidos y órganos que están agrupados de manera armónica en un todo en los organismos superiores.

En esta nueva edición hemos mantenido la misma organización y coordinación del texto de 1995, que tan útil había resultado para los estudiantes en el pasado, ampliando y actualizado los diferentes capítulos así como su iconografía.

Nos consideramos de nuevo afortunados por haber podido contar con la colaboración de la mayoría de los profesores de Fisiología veterinaria de España, así como con varios colegas de Portugal e Hispanoamérica.

Por último, nuestro agradecimiento a la Editorial Tébar Flores por su inestimable ayuda en la publicación de este texto.

Los coordinadores
Madrid, año 2018

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Introducción

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 1

Introducción a la Fisiología. Concepto. Evolución. Homeostasis

Albino García Sacristán

Contenidos:

- **Definición de la Fisiología.**
- **Procesos biológicos.**
- **Periodos históricos de la Fisiología.**
- **La Fisiología en las facultades de Veterinaria.**
- **Homeostasis: concepto, líquidos extracelular e intracelular, mecanismos de retroalimentación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La Fisiología se define como aquella *ciencia biológica que estudia las funciones de los seres vivos y el modo como éstas se regulan*. Su estudio requiere un buen conocimiento de la constitución morfológica y química del organismo y de los procesos bioquímicos y biofísicos que tienen lugar en su seno. Sin embargo, no basta saber qué hace determinado órgano, aparato o sistema, los fisiólogos deben conocer cómo lo hace, ya que el problema real es aprender a desarrollar esta ciencia para llegar a resolver su meta definitiva: comprender la naturaleza de la vida.

La forma en que un órgano está regulado es tan importante como la forma en que funciona. Dado que tanto los tejidos, órganos, aparatos o sistemas individuales son componentes de la comunidad funcional que constituye el organismo, resulta importante comprender cómo trabajan en conjunto; cómo se influyen, se complementan o se regulan entre sí; y la forma en que se pueden ayudar, competir, o cooperar cuando los recursos son limitados. Si bien es necesario organizar el estudio del organismo animal por aparatos y sistemas y analizarlos por separado, debe tenerse siempre presente que funcionan como un todo.

La fisiología veterinaria o de los animales domésticos y útiles es esencialmente una fisiología comparada. Su propósito es determinar cuáles son las bases comunes de las manifestaciones y procesos vitales en las diversas especies animales tomando en consideración las particularidades morfológicas y funcionales resultantes de la adaptación de cada especie a determinadas condiciones de vida. Los principios vitales se encuentran ligados a estructuras materiales ordenadas, a células, tejidos y órganos que están agrupados de manera armónica en un todo en los organismos superiores.

La Fisiología es parte integrante de la Biología, y va a estudiar actividades de los seres vivos, es decir, lo que llamamos *procesos.* Básicamente existen tres tipos de procesos biológicos:

1. **Procesos concernientes al funcionamiento recíprocamente condicionados de las partes del sistema.** Es decir, los concernientes a la *unidad del ser vivo y al equilibrio dinámico*. Respecto a los primeros, está fuera de toda duda, que lo que realmente existe es un ser vivo y no sus partes, lo cual no anatemiza el que, por razones limitativas didácticas, se llegue al conocimiento del todo unitario por sus partes.

   El equilibrio dinámico del ser vivo, lleva implícito que no hay formas o situaciones estables. Estructuras tenidas como estables sabemos que están en continuo intercambio, así el calcio del hueso se equilibra dinámicamente con el de la sangre, estando este proceso en muchos casos dirigido por una acción neurohormonal. Igualmente en el músculo, los aminoácidos que forman sus proteínas están en equilibrio dinámico con los plasmáticos, estando asimismo este equilibrio bajo el más complejo control endocrino.
2. **Procesos concernientes al funcionamiento del conjunto como un todo, ante variaciones del medio que lo contiene.** En otras palabras, se trataría de los procesos que conciernen a la *adaptación del animal al ambiente*, ya que este animal no vive en el vacío, sino en un entorno ambiental, que va a ejercer acciones sobre la forma y función. Es claro que un animal cuyo hábitat es habitualmente frío, presenta una determinada forma y función con fines adaptativos, y dentro de un contexto general. Pero también en un contexto particular, hay características adaptativas y, así, este animal al que nos referimos posee un tiroides más desarrollado o de mayor capacidad secretora.

   Otro ejemplo, ya generalizado, es el relacionado con el sistema digestivo respecto a la dieta, de manera que cuando la mitad de una camada de animales omnívoros crece a base de una alimentación rica en proteínas, y la otra mitad con una dieta pobre en este nutriente y rica en hidratos de carbono, después de cierto tiempo, unos animales presentan un intestino delgado grueso y largo, y los otros, corto y menos grueso. Fisiológicamente, poseen las enzimas específicas, proteasas y amilasas, en las cantidades adecuadas al tipo de dieta que ingieren.
3. **Procesos concernientes a la constitución de las partes del sistema o que afectan a la forma de estas partes.** Es decir, serían los procesos concernientes a la *forma*. Parece contradictorio hablar de forma cuando se indicaba en el primer tipo de procesos que aquella es algo dinámico y cambiante. No existe tal contradicción, puesto que dado el cambio de forma con el tiempo, siempre que nos refiramos a una forma determinada, fijaremos las coordenadas temporales que la encuadren. Para entender esta forma dinámica habrá que tener en cuenta *filogenia, ontogenia e historia individual*.

   En la forma de un fémur de un caballo influye indudablemente la evolución filogenética, puesto que no será la misma la que presente un animal de nuestros días que la del remoto pasado, ni tampoco la del futuro.

   También influirá el desarrollo ontogénico, ya que el fémur medio de un caballo de seis meses

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

será distinto al de cinco años, bien se trate del caballo del pasado, del presente o del futuro.

Por tanto, siempre que se quieran indicar los parámetros biométricos de un animal se necesitará fijar el tiempo filogenético y ontogénico al que nos referimos para que los datos sean concretos y comparables.

Pero además, este hipotético caballo, que puede ser de cualquier época, posee una historia individual distinta, de tal modo que uno puede vivir, por ejemplo, bajo un determinado régimen de alimentación o con una gimnasia funcional muy intensa, y otro con otro régimen alimentario o con poco funcionalismo muscular. Esta historia, pues, influirá en la biometría del fémur y se tendrá en cuenta para fijar, coordinar y definir la forma, en un momento determinado.

Tenemos, por lo tanto, tres tipos de procesos biológicos, que van a determinar las grandes ramas en que se divide la Biología. Los procesos implicados en el funcionamiento del ser vivo como un todo, se incluyen en la Fisiología; los relacionados con la adaptación al medio ambiente, son patrimonio de la Ecología; y, por último, los que corresponden a la forma se encuadran en la Morfología.

Esta tajante división no lo es tanto, pues cada una de las ciencias biológicas en sus múltiples subdivisiones hace que sus raíces progresen, se entrecrucen y crezcan en terrenos comunes, formando en definitiva el "árbol" de la Biología.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA FISIOLOGÍA

Básicamente se puede dividir la evolución de la Fisiología en cinco periodos:

a) **Desde los comienzos de la Medicina hasta la época de Hipócrates.** El conocimiento se funda en las consideraciones racionales y especulativas de los filósofos de la naturaleza con las prácticas empíricas orientadas hacia el tratamiento de la enfermedad. Hipócrates (460-377 a.C.) es considerado como el fundador de la ciencia médica occidental; sus ideas, recogidas en escritos propios y de sus discípulos, ejercieron una influencia muy poderosa.

b) **Desde Hipócrates a Galeno.** Es un periodo esencialmente descriptivo, con una duración de 5 siglos. No se considera a la Fisiología independiente, por cuanto se la confundía con la Zoología, Anatomía y Patología. Los actos del organismo se atribuían a entidades abstractas, como la fuerza atractriz, retentriz y expultriz de que el tubo digestivo suponían que se hallaba provisto para verificar la ingestión, digestión y expulsión de las materias alimenticias, admitiéndose que los fenómenos vitales eran extraños a las leyes físico-químicas.

c) **Desde Galeno hasta el año 1628 con la publicación del libro de Harvey.** Galeno de Pérgamo (129-201 d.C.) acepta las teorías hipocráticas sobre los fluidos orgánicos, las cualidades contrarias y las fuerzas o virtudes de la naturaleza, capta de Platón las tres formas de espíritu o pneuma, y de Aristóteles el principio vital y el finalismo, así como la tendencia a interpretar teleológicamente los procesos vitales. En cuanto a la Fisiología, Galeno la encauzó por nuevos derroteros, estableciendo una larga lista de funciones, principales y secundarias, para explicar esta ciencia.

Durante este periodo se inicia el desarrollo de la anatomía, la iatrofísica, la iatroquímica, la observación microscópica y la experimentación metodológica, que desarrolladas de una manera más amplia y sistemática conducen a una profunda revisión de las ideas de la antigüedad, desechando gran número de errores y estableciendo las raíces de la nueva Fisiología.

Un hecho transcendental de esta época fue el descubrimiento de la circulación de la sangre, que rompe por completo con las ideas de Galeno. Ibn An-Nafis, en el siglo XIII, había descrito la circulación menor, como vía necesaria para que la sangre del corazón derecho alcanzara el ventrículo izquierdo, pero su hallazgo no tuvo repercusión y quedó ignorado. Doscientos años más tarde, Miguel Servet (años 1511-1553) hace el mismo descubrimiento, basado como el anterior en razones teóricas. Pero había de ser Harvey (1587-1657) quien aportara una visión nueva y revolucionaria sobre el movimiento de la sangre, como una verdadera circulación, fundada en consideraciones anatómicas y en observaciones fisiológicas en corazones animales, aplicando la vivisección. En 1628 publicó la obra *Exercitatio Anatomica Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, en la que se establecen con claridad los principios básicos de la circulación sanguínea, explicando el papel de las válvulas, de las aurículas y los ventrículos cardiacos en los procesos de bombeo de la sangre, y en el mecanismo de intercambio entre sangre usada (que llegaría al corazón por el sistema venoso) y sangre oxigenada (que se distribuiría por el cuerpo a través del sistema arterial). Únicamente olvidó mencionar

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el papel de los capilares, que, por otra parte, no eran observables mediante los instrumentos ópticos de la época.

d) Siglos XVII y XVIII. La Fisiología del siglo XVII es todavía en forma predominante una "anatomía animada", una "morfología funcional y comparada" que, combinada con experimentos de vivisección, permitió deducir conclusiones, en general atinadas, acerca del significado funcional de los órganos.

El siglo XVIII es una etapa de grandes progresos en Física y en Química que van a permitir un análisis multilateral y más depurado de los fenómenos fisiológicos. Los conocimientos de electricidad permitieron los primeros experimentos sobre la estimulación eléctrica en animales y los hallazgos de Galvany (1737-1798) demostraron no sólo la capacidad de respuesta, sino la existencia de una electricidad biológica, relacionada con el proceso de contracción muscular. Haller (1708-1777) afirmó que el músculo y el nervio son excitables y que esta excitabilidad es una de las propiedades fundamentales de la materia viva. Lavoisier (1743-1794) estableció el origen oxidativo del calor animal y la analogía entre los procesos de combustión química y la función respiratoria. Estas conclusiones constituyeron una de las piedras angulares de la Fisiología.

A lo largo del siglo XVIII, la Fisiología se va constituyendo como ciencia autónoma, a la vez que recibe el impulso de los incesantes descubrimientos en los más diversos campos, lo que da lugar a la constitución de numerosas ciencias que crecen a ritmo cada vez más rápido, proceso que seguirá sin solución de continuidad hasta nuestros días.

e) Desde el siglo XIX a la actualidad. Es en el siglo XIX cuando la Fisiología alcanza su mayoría de edad constituyéndose, tras el gran desarrollo de la Anatomía, en la segunda "ciencia básica" de las ciencias biomédicas. El concepto de "principio vital" o "fuerza vital" que lleva a los fisiólogos al desarrollo del "vitalismo", tanto tradicional como romántico, para el conocimiento de las funciones orgánicas comienza a perder su vigencia a mediados del siglo XIX. A partir de esa fecha se desarrolla un nuevo concepto científico-natural y se adopta definitivamente al experimento, propiamente dicho, como la regla general de la investigación fisiológica.

Este cambio de la Fisiología vitalista en la Fisiología experimental genera el inicio de la Fisiología experimental, que adquiere su máxima representación con Bernard (1813-1878) en Francia y con Ludwig (1816-1895) en Alemania. Estos dos grandes fisiólogos, trabajando fundamentalmente con animales enteros, el primero y sobre órganos aislados, el segundo, establecen el canon metódico e intelectual del experimento fisiológico y una fecunda pauta para convertir en saber científico el saber biomédico. Tanto Bernard como Ludwig forman una pléyade de científicos que irradian el saber a otras naciones, en las que serán origen de nuevas escuelas fisiológicas.

La Fisiología, en el siglo XIX, se configura como una disciplina plenamente individualizada, con cátedras, laboratorios propios, revistas y sociedades científicas especializadas.

Entre los fisiólogos más destacados puede mencionarse a los británicos: Foster (1836-1907), de su laboratorio en Londres y en Cambridge salieron grandes fisiólogos como Langley (1852-1925), que estableció los principios fundamentales de la morfología y funcionamiento del sistema nervioso autónomo; Sherrington (1857-1951), con cuyos estudios experimentales se lograron sensibles progresos en el campo del sistema nervioso central; Bayliss (1866-1924) y Starling (1866-1927), que crearon el término "hormona" y comprobaron que la mucosa del duodeno liberaba una hormona llamada secretina. En el área francesa destacan: Magendie (1783-1855), activísimo y polifacético fisiólogo experimental, maestro de Bernard; Marey (1830-1904), Richet (1850-1935), etc. Pese a la gran importancia de muchos de ellos, con Bernard como máximo exponente, la fisiología francesa del siglo XIX no llegó a ser todo lo que podría haber sido, fundamentalmente porque el fisiólogo era a la vez clínico y también por el considerable retraso en crear institutos fisiológicos propiamente dichos. En el área germánica, la figura más importante en el inicio de este periodo es Müller (1801-1858), tanto por su ingente obra personal como por la escuela científica que en torno a él se constituyó; Du Bois-Reymond (1818-1896), que desarrolló ampliamente la electrofisiología; Helmholtz (1821-1894), genial fisiólogo y físico, que inventó el oftalmoscopio; Pflüger (1829-1910), que estableció la regulación de los movimientos intestinales; Engelmann (1843-1909), que comprobaría la estriación muscular durante la contracción. En el área norteamericana, Bowditch (1840-1911), profesor en Harvard y discípulo de Bernard y de Ludwig, y Newell Martin (1848-1896), profesor en Baltimore y discípulo de Foster, lograron ubicar a la fisiología a nivel internacional; Cannon (1871-1945), conocido por sus trabajos en la médula adrenal y por haber establecido el término de "homeostasis", y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

varios más han contribuido al rápido ascenso de su país hacia el puesto cimero de la fisiología mundial. Entre los fisiólogos rusos merece especial mención Pavlov (1849-1936), que se formó en la Universidad de Leipzig con Ludwig, siendo la máxima figura de la fisiología mundial en los primeros decenios del siglo XX, creador de la doctrina de los reflejos condicionados. En Argentina, Houssay (1887-1971), que desarrolló la neurofisiología, generando una pléyade de investigadores en este campo fundamental de la Fisiología.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la Fisiología alcanza proporciones abrumadoras, tanto en el número de laboratorios y de fisiólogos, como en el de publicaciones sobre esta ciencia. En 1950, Du Bois escribió que la Fisiología era en los Estados Unidos "un gigante acromegálico", expresión que bien pudo ser referida al mundo entero. A título de ejemplo: durante los años 1975-77, el número de trabajos publicado en el mundo acerca de las hormonas de la corteza adrenal alcanzó la cifra de 12.839.

Por todo lo anteriormente comentado, es evidente que el siglo XX ha permitido comprender en gran medida el funcionamiento del organismo animal. Un mejor conocimiento de las estructuras orgánicas así como de los mediadores químicos, es decir de los neurotransmisores y de las hormonas, que generan y regulan los procesos funcionales ha permitido poder explicar los mecanismos homeostáticos así como la posibilidad de generar alternativas terapéuticas eficaces que permitan corregir las disfunciones orgánicas.

En la época actual, la instrumentación está tan perfeccionada que el fisiólogo se ha visto obligado a limitar sus búsquedas a un campo reducido y perfectamente definido, creándose especialidades dentro del ámbito de la Fisiología.

LA FISIOLOGÍA EN LAS FACULTADES DE VETERINARIA

Con la creación de las Escuelas de Veterinaria a partir de mediados del siglo XVIII (Lyon, 1762; Alfort, 1766; Viena, 1767; Turín, 1769; Copenhague, 1773; Uppsala, 1775; Giessen, 1777, etc.), la Fisiología de los animales domésticos, que ya había sido utilizada en parte por médicos y zoólogos en Fisiología comparada, adquirió creciente importancia.

El predominante lugar ocupado por el caballo como animal de tracción y de silla le colocó hasta principios del siglo XX en el primer plano del interés veterinario. El estudio de las marchas y de la actividad muscular ocupó así a los fisiólogos en el campo de una fisiología especial de los movimientos.

El elevado incremento de trastornos funcionales en el tracto gastrointestinal y la repercusión que éstos tenían en las explotaciones animales, fue el motivo que impulsó los estudios de la Fisiología del sistema digestivo con relación a sus diferencias anatómicas. Igualmente, la esterilidad y los trastornos de la reproducción en los animales domésticos han ocupado y siguen teniendo gran interés en los fisiólogos veterinarios.

El estudio de la neurofisiología y neuroendocrinología es en la actualidad de un interés fundamental para el desarrollo de la medicina veterinaria.

La primera escuela en España se funda a principios de 1792 en Madrid, con el nombre de "Real Colegio de Veterinaria", ubicándose en un edificio y huerta situados por fuera de los muros de la antigua Puerta de Recoletos; actualmente estos terrenos están ocupados por la Biblioteca Nacional y la Plaza de Colón. La Fisiología se enseña desde que se inaugura la Escuela como "el órgano y su función"; es en 1800, con motivo del segundo plan de estudios, cuando se incluye la Fisiología como asignatura independiente, orientándose su docencia hacia la hipofisiología. En 1847 se crean las escuelas de Córdoba y Zaragoza; en 1852 la de León y en 1882 la de Santiago de Compostela (desaparecida en 1924), y posteriormente las facultades de Barcelona, Cáceres y Murcia en 1982; Lugo en 1983 y Las Palmas en 1990. Más recientemente se han abierto tres centros en universidades privadas.

Diversos han sido los fisiólogos veterinarios que han contribuido al desarrollo de esta ciencia en España. Entre ellos se pueden destacar:

Casas de Mendoza (1801-1872), catedrático de Fisiología de Madrid, es autor de numerosos textos de veterinaria; dentro de las obras de orientación fisiológica que publicó, destacan "Elementos de Fisiología Veterinaria", en 1834, que constituye el primer libro que sobre esta ciencia veterinaria se edita en España (figura 1.1). Durante varios años, Casas fue director de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid, contribuyendo de manera muy eficaz a que el veterinario ampliase sus actividades científicas.

Alcolea Fernández (1853-1897), catedrático de Fisiología en Santiago de Compostela y en Madrid, es el primero en España en desarrollar la Fisiología veterinaria como ciencia experimental. En la cátedra de Madrid montó un laboratorio de Fisiología, modelo por aquel entonces, donde trabajando con el método gráfico, comprueba centros nerviosos, presiones y velocidad sanguínea e investiga órganos de secreción interna. Alcolea publica numerosos trabajos así como varias obras: "Fisiología

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

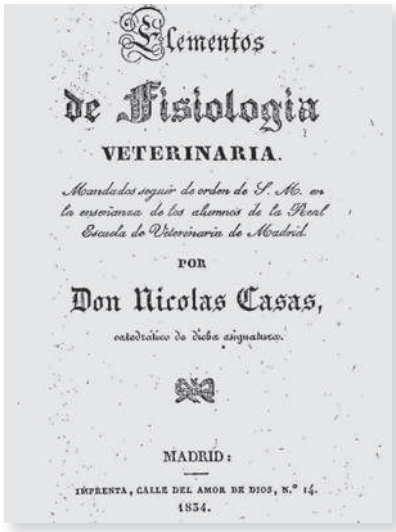

Elementos
de Fisiología
VETERINARIA.
Mandados seguir de orden de S. M. en la enseñanza de los alumnos de la Real Escuela de Veterinaria de Madrid
POR
Don Nicolas Casas,
catedrático de dicha asignatura.
MADRID:
IMPRENTA, CALLE DEL AMOR DE DIOS, N.° 14.
1834.

Figura 1.1 Portada del libro *Fisiología Veterinaria,* de Nicolás Casas de Mendoza, publicado en 1834.

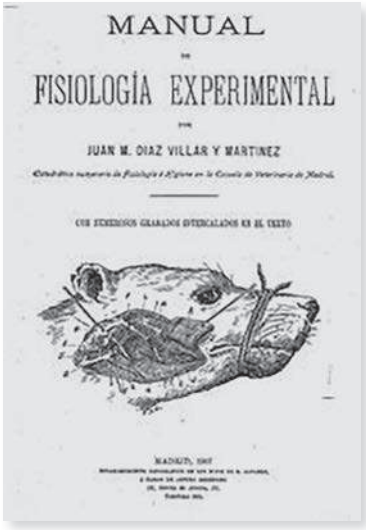

MANUAL
DE
FISIOLOGÍA EXPERIMENTAL
POR
JUAN M. DIAZ VILLAR Y MARTINEZ

Figura 1.2 Portada del libro *Fisiología Experimental*, de Juan Díaz Villar, publicado en 1907.

filosófica y general" en 1890; "Mecánica animal" en 1889, etc., también, dirigió "La Veterinaria Contemporánea", que constituyó el primer ensayo en España de una revista puramente científica.

Díaz Villar (1857-1944), catedrático de Fisiología en Córdoba y en Madrid, consagra muchos años de perseverante labor a investigar y comprobar los fenómenos vitales de las diversas especies domésticas. Publicó en 1907 un extenso texto: "Manual de Fisiología Experimental", que está planteado por el camino de la experimentación, desembarazándose de hipótesis absurdas o filosóficas; con este excelente texto, Díaz Villar delimita claramente la moderna Fisiología, basada en la experimentación animal y en los principios físico-químicos que permiten explicar los fenómenos vitales (figura 1.2).

El desempeño de la Cátedra de Fisiología por Díaz Villar, coincide con el momento en que las ciencias biológicas en España adquieren proyección internacional, gracias en especial a los trabajos de Ramón y Cajal (1852-1934) y sus discípulos. En el campo de la Fisiología surgen en nuestro país dos excelentes escuelas que van a permitir modernizar los estudios de Fisiología. Gómez Ocaña (1860-1919), catedrático de Fisiología en la Facultad de Medicina de Madrid, Pi Suñer (1879-1965) en la de Barcelona y Negrín (1892-1956), fisiólogo formado en la Universidad de Leipzig, que sucede al primero en la Cátedra de Madrid, contribuyen como grandes maestros a formar dos grandes grupos de excelentes fisiólogos hasta entonces prácticamente inexistentes en nuestro país. Agruparon a los jóvenes interesados en el estudio de las Ciencias Fisiológicas en los laboratorios de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios en Madrid y del Instituto de Fisiología de Barcelona, lugares en los que llevaron a cabo una labor de investigación apreciable con arreglo a criterios internacionales, al tiempo que con clara visión de futuro, dichos jóvenes eran enviados al extranjero para completar su formación, en especial a laboratorios alemanes e ingleses.

Morros Sardá (1901-1961), catedrático de Fisiología en Santiago de Compostela y en Madrid, se formó en el laboratorio de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios de Madrid, en Francia y en Bélgica. Morros fue uno de los primeros en demostrar la participación de la adrenalina en el síndrome general de adaptación, apoyando su tesis con sólidos argumentos. Escribió numerosos tratados y monografías de gran calidad docente, destacando "Elementos de Fisiología" en 1951, que fue durante muchos años una excelente guía para numerosas generaciones de alumnos y profesores.

Castejón Calderón (1923-2008), catedrático de Fisiología en Córdoba desde 1948 a 1988, se formó en el laboratorio del profesor Morros e investigó sobre la conducta del toro de lidia mediante técnicas electrofisiológicas. Tradujo al español la obra de Dukes: "Physiology of Domestic Animals", en 1966, y fue coeditor en 1979 del libro: "Fundamentos de Fisiología Animal", que durante varios años se utilizó como texto de Fisiología en las Facultades de Biológicas, Farmacia y Veterinaria.

En 1967 se establece un nuevo plan de estudios de la licenciatura en Veterinaria en las universidades españolas. En este plan se incluye la Bioquímica como asignatura independiente de la Fisiología. No cabe duda que la Fisiología ha sufrido en populari-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

dad por el espectacular desarrollo de la Bioquímica. Peters discutía, ya en 1954, si la fragmentación de la Fisiología iba en detrimento de las Ciencias Fisiológicas o en su beneficio a largo plazo. La experiencia ha demostrado que la independencia de la Bioquímica, efectiva a nivel internacional desde su primer congreso en 1949, le ha supuesto un gran estímulo para su desarrollo. Sin embargo, la Fisiología y la Bioquímica están tan íntimamente relacionadas que cualquier progreso en un tema determinado depende en gran parte de los progresos realizados en otra. El enfoque químico de los problemas de la vida ha tenido tanto éxito que la Fisiología "clásica" de alguna forma ya no está de moda, siendo necesario evitar que se abra una brecha entre las dos disciplinas. Sin contacto con la Fisiología, como iguales, la Bioquímica se convierte en poco más que en química aplicada o la química de los productos naturales y la Fisiología no debe olvidar que los fenómenos que estudia reciben en su mayor parte su más simple explicación en términos de la Química. Lo mismo podría decirse en relación con la Biofísica.

Con motivo de la Ley de Reforma Universitaria de 1983, se modifica sustancialmente la estructura clásica de las cátedras de Fisiología, estructurándose en áreas de conocimiento y en departamentos.

HOMEOSTASIS

La unidad viva básica del cuerpo es la célula; cada órgano en realidad es un agregado de células muy diferentes reunidas por estructuras intercelulares de sostén. Cada tipo celular está especialmente adaptado para llevar a cabo una función determinada; por ejemplo, los glóbulos rojos, en total unos 25 billones, transportan oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque este tipo celular quizá sea el más abundante de todo el organismo, existen aproximadamente otros 75 billones células; el cuerpo contiene en total 100 billones de células.

Se puede considerar a la atmósfera como el ambiente del organismo animal, pero sólo las células superficiales y los recubrimientos de la cavidad bucal y las vías respiratorias se ponen en contacto directo con ella. La inmensa mayoría de las células del organismo están rodeadas por el líquido extracelular que las baña y a las células circunvecinas. El líquido extracelular se halla en movimiento constante por todo el organismo, y permanentemente se va mezclando por la circulación sanguínea y por difusión entre la sangre y los espacios tisulares (figura 1.3). Independientemente de su función, todas las células tienen características básicas similares, utilizando los mismos

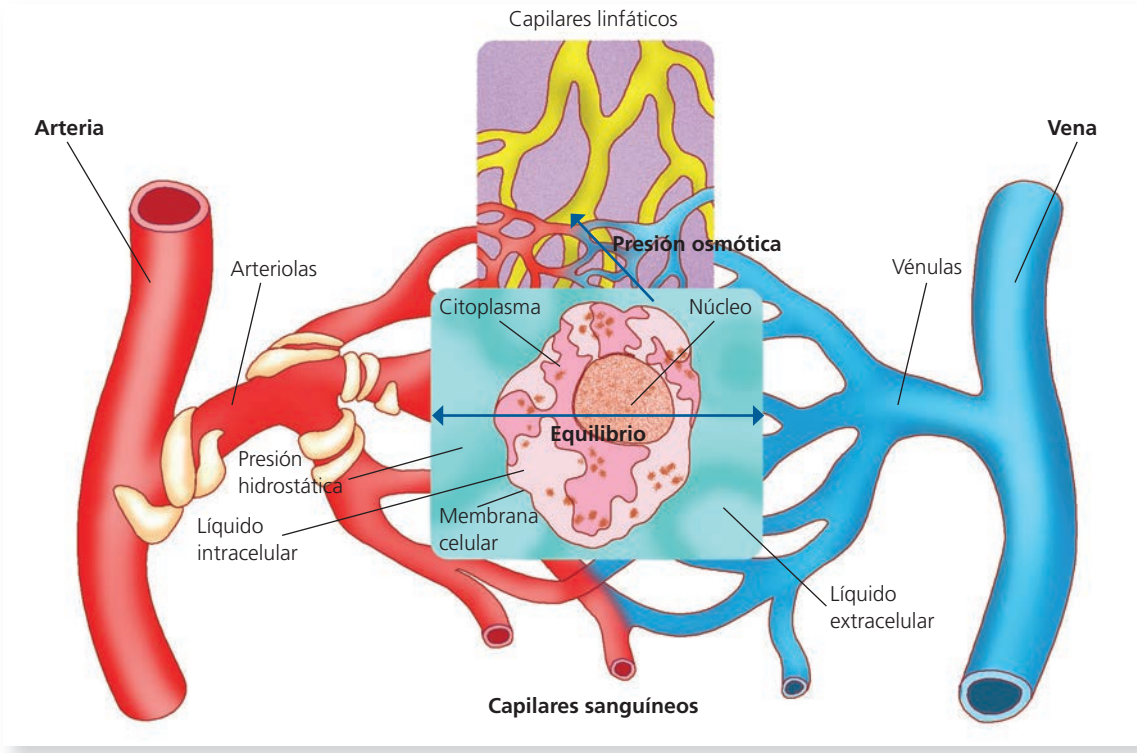


Figura 1.3 Movimientos de los fluidos en las diferentes estructuras orgánicas según los gradientes de presión hidrostática y osmótica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tipos de elementos nutritivos, determinando una diferente distribución de los compuestos disueltos tanto en el líquido extracelular como en el líquido intracelular (figura 1.4), gracias a mecanismos especiales que transportan los iónes a través de las membranas celulares. Por tanto, el organismo animal, en realidad vive dentro de sí mismo, en un medio interno regulado y protegido de la amplia gama de condiciones que hay en el medio externo.

Las células del organismo captan oxígeno, energía y substratos químicos del líquido extracelular y excretan en él substancias de desecho y subproductos. Como las células del organismo están dispuestas de manera compacta y el volumen del líquido extracelular es pequeño, las cantidades de energía y substratos químicos de que pueden disponer de inmediato las células son pequeñas y la capacidad del medio interno más próximo para absorber sus productos de desecho es limitada. Para conservar el medio adecuado para las células, el organismo se sirve de sistemas reguladores que le permiten mantener la constancia del medio ambiente interno.

El concepto de estabilidad del medio interno fue propuesto por primera vez en 1859 por el fisiólogo francés Claude Bernard, afirmando que todos los

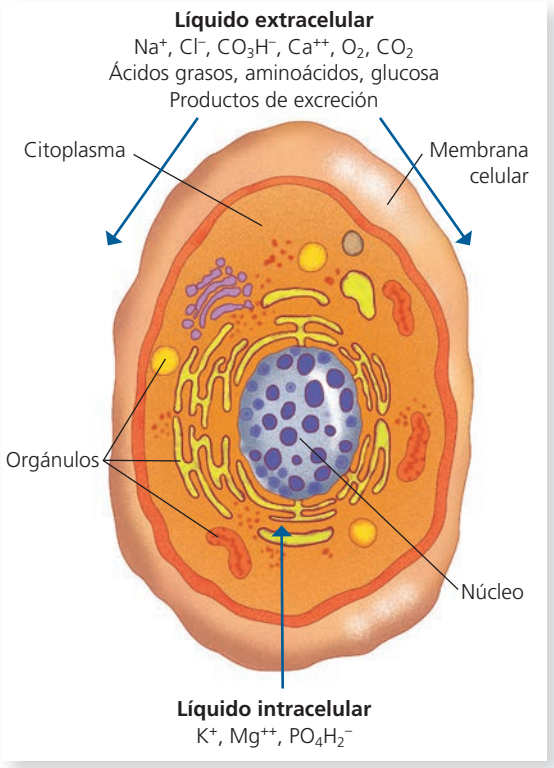


Figura 1.4 Constituyentes del líquido extracelular e intracelular.

mecanismos vitales, independientemente de sus variedades, tienen un único objetivo, que es preservar las condiciones de la vida en el medio interno. A principios del siglo XX el fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon desarrolló la hipótesis que había establecido Bernard, poniendo de manifiesto no solo la estabilidad de la composición de los fluidos corporales del organismo, sino también la relativa constancia de la organización y del funcionamiento dentro de las células, tejidos y órganos, denominando a esa estabilidad *homeostasis*, y definiéndola como "la capacidad funcional por la que se consigue mantener la constancia del medio interno".

Si el organismo no logra mantener la homeostasis, la constancia del medio interno se interrumpe y puede aparecer como resultado un estado de disfunción o patológico. Las enfermedades pueden clasificarse en dos tipos en relación a su origen: aquellas en las cuales la disfunción surge del fallo interno de algún proceso fisiológico y aquellas que tienen su origen en un factor externo. Las causas internas de las enfermedades incluyen el crecimiento anormal de las células, que puede provocar cáncer o tumores benignos, la producción de anticuerpos contra los propios tejidos, y la muerte prematura de las células o el incorrecto funcionamiento de los procesos celulares. Las causas externas de las enfermedades son los productos químicos tóxicos, los traumatismos físicos, los virus y las bacterias.

Cuando los factores, tanto internos como externos, generan una disfunción, la homeostasis se interrumpe y el organismo trata de compensarlo. Si la compensación tiene éxito, la homeostasis se restablece. Si por el contrario, la compensación falla se desarrolla la enfermedad.

Esencialmente todos los órganos y tejidos del organismo animal llevan a cabo funciones que ayudan a mantener la homeostasis. Así, el líquido intersticial que baña a las células efectúa intercambios con la sangre a través de los capilares (figura 1.5). La sangre, que es bombeada por el corazón, circula entre las células y los pulmones, con los que intercambia gases (figura 1.6), y a través del tubo digestivo y del hígado obtiene agua, nutrientes y substratos. Cuando la sangre atraviesa los riñones se eliminan aquellas substancias plasmáticas que no son necesarias para las células. Por lo tanto, los sistemas respiratorio y digestivo brindan al organismo los elementos nutritivos necesarios, mientras que los pulmones y riñones facilitan la eliminación de los productos metabólicos terminales. Todos estos procesos se encuentran regulados por los sistemas nervioso y endocrino, permitiendo mantener la composición

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

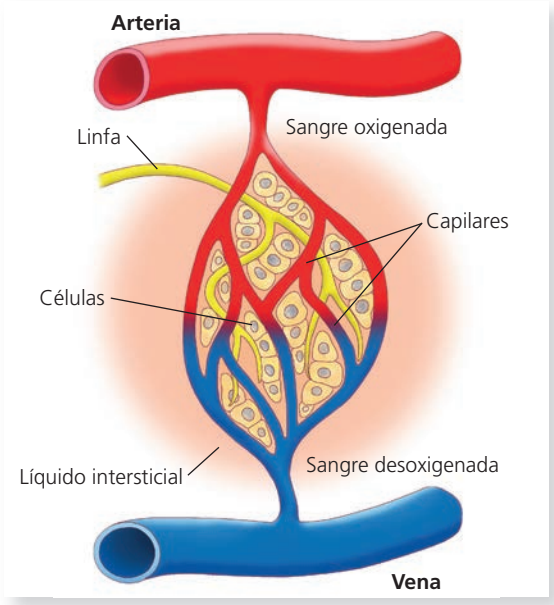


Figura 1.5 Estructura del lecho capilar.

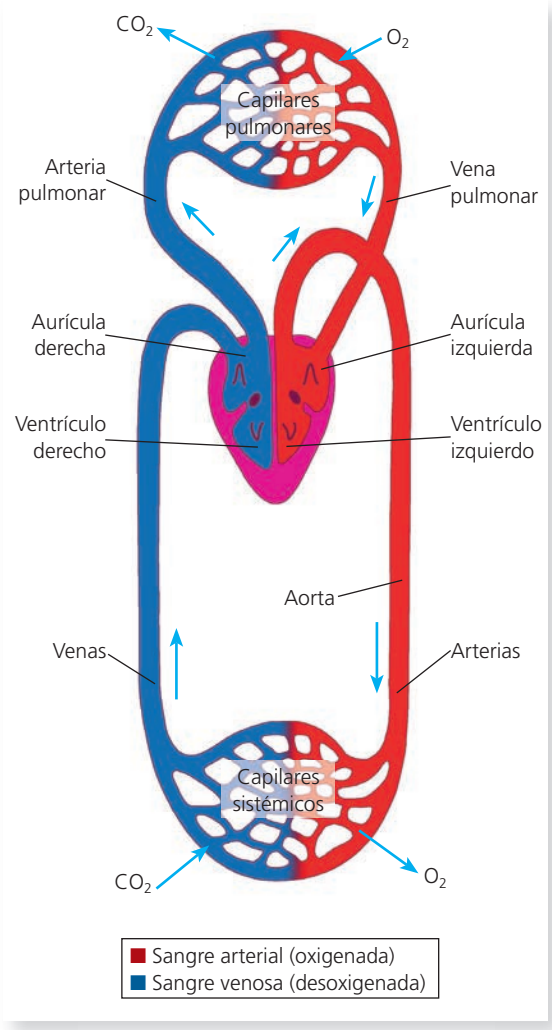


Figura 1.6 Distribución de la sangre en los distintos componentes del sistema circulatorio.

del medio interno. El sistema nervioso se activa cuando un estímulo sensitivo excita los receptores sensoriales. Esta información penetra en el sistema nervioso central donde se integra para, en su caso, activar la porción motora que permitirá adecuar los efectores (músculos y glándulas) a las necesidades orgánicas que en cada momento se produzcan y de esta forma mantener la homeostasis, así como también la conducta animal que se pueda generar por la búsqueda de los alimentos y del agua, en la protección frente al calor o al frío, por los estímulos sexuales o ante situaciones de estrés. La mayoría de los sistemas de control del organismo actúan mediante una retroalimentación, que consiste en una serie de cambios que devuelven el parámetro afectado hacia su valor fisiológico, con lo que se mantiene la homeostasis (figura 1.7).

Gran parte del estudio de la Fisiología se relaciona con la conservación de la constancia del medio interno u homeostasis, estudio que se irá desarrollando con detalle a lo largo de distintos temas.

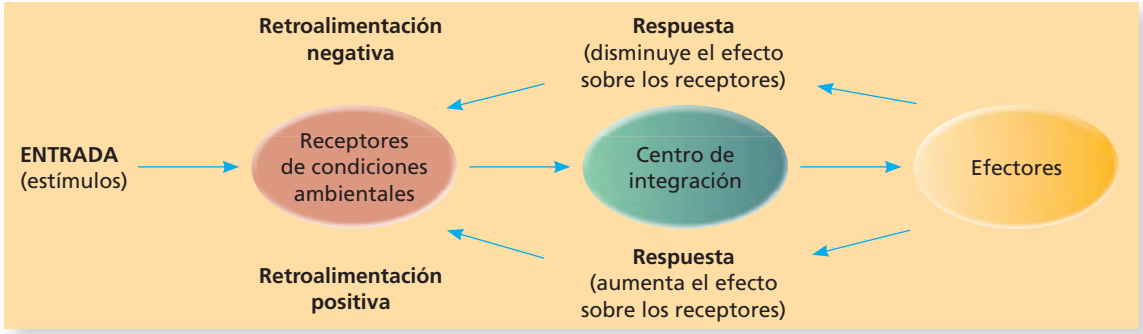


Figura 1.7 Mecanismos de retroalimentación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Cannon, W.B. *The Wisdom of the Body*. WW. 1932. Norton & Co. New York.
- García Sacristán, A. "Dos siglos de Fisiología en la Facultad de Veterinaria de Madrid". *Fisiología*, 4: 16-19. 2001.
- Laín Entralgo, P. *Historia de la Medicina*. 1978. Salvat Editores, S.A. Barcelona.
- Langley, L.L. *Homeostasis*. 1969. Editorial Alhambra, S.A., Madrid.
- Kolb, E. *Fisiología Veterinaria*. 1971. Editorial Acribia, Zaragoza.
- Sanz Egaña, C. *Historia de la Veterinaria Española*. 1941. Espasa-Calpe, S.A. Madrid.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología humana, un enfoque integrado*. 2014. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 2

Comunicación celular. Envejecimiento

Ginés M. Salido Ruiz

Contenidos:

- **Tipos de comunicación intercelular.**
- **Comunicación mediante señales extracelulares.**
- **Sistemas de segundos mensajeros.**
- **Envejecimiento: teoría de radicales libres, teoría mitocondrial, teoría de la longitud de los telómeros y teoría genética.**
- **Envejecimiento y señalización celular.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Una de las características esenciales de los seres vivos es la capacidad que poseen de ajustar su funcionamiento a las condiciones físicas y químicas del medio en el que habitan. Lo mismo puede decirse para las células que los componen, que deben adaptarse y responder a las condiciones del medio en el que se encuentran. Imaginemos una célula cualquiera inmersa en un medio determinado. Cuando se produzca una modificación de dicho medio, la célula deberá, en primer lugar, detectar la modificación acaecida y, posteriormente, realizar los ajustes necesarios para poder continuar desarrollando las funciones que le son propias. Ello implica la capacidad de la célula para percibir los cambios y responder a ellos. Si pensamos ahora en un organismo pluricelular más complejo, por ejemplo un mamífero, se entenderá que las diversas células que forman sus tejidos, órganos y sistemas se encuentran también rodeados por un medio, el líquido extracelular, al que denominamos medio interno, cuya composición también está sujeta a muchos cambios –aunque dentro de unos márgenes relativamente estrechos–. Por lo tanto, estas células necesariamente percibirán y responderán a estos cambios.

En los organismos unicelulares, como bacterias o levaduras, cada célula tiene que ser capaz de llevar a cabo toda la panoplia de procesos bioquímicos que como organismo pueda ejecutar. En estos organismos tanto el crecimiento como el metabolismo están generalmente controlados por la disponibilidad de nutrientes, de tal modo que cada célula compite por esos nutrientes con sus vecinas, sean estas de la misma o de otra especie. La única ocasión en que la cooperación entre células puede ser evidente tiene lugar cuando los nutrientes empiezan a ser limitados, y los procesos sexuales se hacen necesarios para la creación de formas de resistencia –por ejemplo, esporas– que puedan sobrevivir el tiempo que dure la escasez. En las levaduras, esto implica una verdadera necesidad de comunicación intercelular mediada por factores químicos de señalización.

En los organismos multicelulares, por el contrario, el trabajo se reparte entre células muy diferentes especializadas en funciones particulares, requiriéndose una íntima cooperación entre distintos tipos celulares para asegurar el funcionamiento eficiente del conjunto, es decir, del organismo. Dicho de otro modo, se hace precisa una comunicación entre células (comunicación intercelular) de tal forma que cada tipo celular indique a los demás lo que está haciendo y cuales son sus requerimientos.

TIPOS DE COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Existen tres tipos básicos de comunicación o señalización intercelular (figura 2.1). En primer lugar, células que se encuentran colindantes pueden comunicarse por medio de puentes citoplasmáticos que son permeables al paso de determinadas moléculas, iones e impulsos eléctricos de una célula a otra directamente, sin tener que pasar por el líquido extracelular. Este tipo de puentes se han descrito tanto en organismos multicelulares sencillos como en otros más complejos, en los que suelen identificarse con el nombre de *gap junctions* o uniones intercelulares. Este tipo de uniones requiere que las membranas contiguas se encuentren muy próximas, quedando el espacio intersticial existente entre ellas reducido a un par de nanómetros. A través de canales hidrofílicos existentes en la zona de conexión, formados por dos conexones o hemicanales, compuestos por 6 proteínas transmembranarias o conexinas, que presentan una configuración cerrada o abierta, pueden pasar de citoplasma a citoplasma señales intracelulares como iones y biomoléculas de baja masa molecular (figura 2.1A).

En segundo lugar, la señalización entre células puede llevarse a cabo por determinadas moléculas ancladas en la cara externa de la membrana plasmática de la célula que las sintetiza y que son biológicamente activas sobre células vecinas, en las que son reconocidas por receptores de membrana (figura 2.1B).

La tercera posibilidad básica de comunicación intercelular se realiza vía moléculas "señal" extracelulares, también denominadas primeros mensajeros, que son secretadas al medio extracelular por un tipo celular concreto y que originan una respuesta en otras células (células diana) que se encuentran a unas decenas de nanómetros o a metros de distancia de la célula emisora (figura 2.1C). Estas sustancias, que actúan como señales extracelulares, pueden ejercer su acción sobre células localizadas a considerable distancia de las células emisoras que originaron la señal. Para ello, una vez secretadas viajan por el torrente circulatorio, ya sean unidas a sustancias transportadoras o en forma libre, hasta alcanzar las células diana. Este tipo de comunicación se denomina endocrina. En otras ocasiones, las células diana están lo suficientemente próximas a las células origen como para que la señal extracelular las alcance por difusión en el medio extracelular. En este caso la señalización se denomina paracrina. Finalmente, algunas células liberan mensajeros que actúan desde el exterior en la propia célula emisora, es decir, que la célula emisora y diana son la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

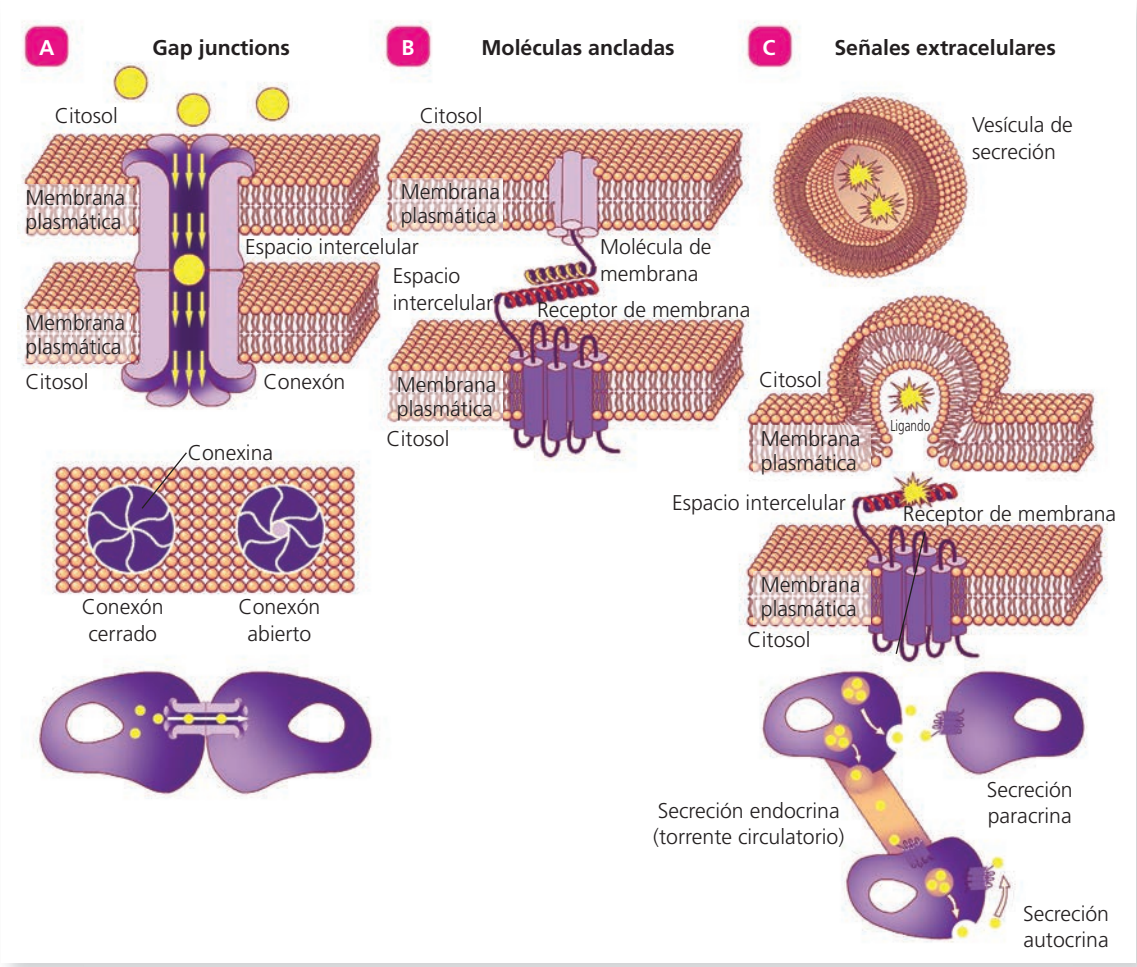


Figura 2.1 Tipos básicos de comunicación intercelular. **A)** Mediante puentes citoplasmáticos que permiten la transferencia directa de pequeñas moléculas. **B)** Mediante reconocimiento de una proteína anclada en la membrana de la célula emisora por parte de un receptor de la célula diana. **C)** Mediante la liberación de una molécula o ligando que es detectada por un receptor de membrana localizado en células diana alejadas (comunicación endocrina), próximas (comunicación paracrina) o en la propia célula emisora (comunicación autocrina).

misma célula. Cuando esto ocurre, se dice que la señalización es autocrina.

COMUNICACIÓN MEDIANTE SEÑALES EXTRACELULARES

El proceso de comunicación llevado a cabo mediante señales extracelulares normalmente implica varios eventos secuenciales que son:

1) la síntesis;
2) la liberación de la molécula señal por la célula emisora;
3) el transporte de la señal hasta la célula diana;
4) la detección de la señal por parte de un receptor proteico específico presente en la célula diana;
5) los cambios en el metabolismo celular, función o desarrollo ocasionados por el complejo señal-receptor;
6) y la eliminación de la señal, con el consiguiente cese de la respuesta de la célula diana.

Existen ligandos que son solubles en lípidos (lipofílicos) o son pequeñas moléculas (aminoácidos) y por tanto capaces de difundir a través de la membrana plasmática de la célula diana, que interaccionan con receptores presentes en el citosol o en el núcleo. Los complejos resultantes ligando-receptor se unen a regiones del DNA que controlan la transcripción, con lo que puede aumentar o disminuir la expresión de genes específicos, y también pueden afectar a la estabilidad de RNA mensajeros específicos. Esta actividad no es exclusiva de este tipo de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

receptores, ya que también los receptores de membrana pueden regular la expresión génica. Además, algunos compuestos lipofílicos también actúan a través de receptores de membrana, utilizando alguna de las vías de señalización intracelular que describiremos a continuación (Ca^{2+}, GMPc...).

Para que un ligando, que por su naturaleza química (hidrofílica) sea incapaz de atravesar la membrana celular, influya en los procesos que tienen lugar en el interior de la célula diana es necesario que la señal captada por el receptor de membrana sea transformada en otra señal interna, que denominaremos segundo mensajero o mensajero intracelular. Este mensajero intracelular será el que actúe sobre otras moléculas intracelulares o efectores, que serán los responsables últimos de la respuesta celular. A los procesos que tienen lugar desde la activación del receptor hasta la formación del segundo mensajero se les denomina transducción de señales biológicas, porque se trata de la transformación de un tipo de señal (extracelular) en otra (intracelular).

Está ampliamente aceptado que para que una molécula sea considerada como mensajero intracelular de una señal externa es necesario que satisfaga los siguientes criterios:

1) Debe ser capaz de reproducir los efectos biológicos de la señal externa.
2) Su concentración citoplasmática debe experimentar un aumento en respuesta a la señal externa.
3) Los enzimas que participen en su síntesis o degradación deben ser susceptibles de verse afectados por la interacción ligando-receptor.
4) Debe existir una relación temporal entre el ligando, el mensajero intracelular y la respuesta celular.
5) Las drogas que sean capaces de modular farmacológicamente las concentraciones intracelulares del segundo mensajero deben mimetizar o inhibir, según sea el caso, los efectos celulares del ligando.

En la mayoría de los sistemas receptor-ligando, el ligando no tiene otra función que no sea la de unirse al receptor. Así, el ligando no genera metabolitos funcionales, no siendo un intermediario de la actividad celular, ni posee propiedades enzimáticas. Por lo tanto, podemos decir que la única función del ligando es la de cambiar las propiedades del receptor, el cual indicará a la célula diana que una señal externa se encuentra presente en el medio. Una vez traducida la señal externa en una señal interna las células diana frecuentemente modifican o degradan al ligando y, de esta forma, pueden modificar o finalizar su respuesta o la respuesta de células vecinas a la señal externa.

Diferentes tipos celulares pueden poseer diferentes receptores para un mismo ligando, cada uno de los cuales inducirá una respuesta celular diferente. Pero también el mismo tipo de receptor puede estar presente en varios tipos celulares, y la unión a un mismo ligando desencadenará diferentes respuestas en función del tipo celular de que se trate. Por otro lado, diferentes complejos receptor-ligando pueden inducir la misma respuesta celular en algunos tipos celulares. Por todo ello se dice que un receptor se caracteriza por su unión específica a un particular ligando y que el complejo receptor-ligando resultante exhibe especificidad efectora, es decir que media una respuesta celular específica.

SISTEMAS DE SEGUNDOS MENSAJEROS

Si bien el número de sustancias biológicas que actúan como mensajeros intercelulares es amplio, el número de segundos mensajeros, cuya difusión permitirá que la señal se propague rápidamente por toda la célula diana (comunicación intracelular), es sorprendentemente pequeño, de modo que las rutas internas de trasmisión de la señal constituyen vías de señalización intracelular evolutivamente muy conservadas. En las células animales podemos distinguir las siguientes rutas de señalización intracelular:

a) Vía del AMPc: La unión del ligando al receptor provoca la activación de una proteína de membrana, perteneciente a la familia de las proteínas G, denominada Gs, (figura 2.2) que a su vez estimula a la enzima adenilato ciclasa. Esta enzima cataliza la transformación de ATP en monofosfato 3,5 cíclico de adenosina (AMP cíclico o AMPc). El AMPc así generado actúa como mensajero intracelular activando a una proteína cinasa dependiente de AMPc, la proteína cinasa A (PKA), cuya acción es la fosforilación de residuos de serina y treonina presentes en un amplio grupo de proteínas que desencadenarán la respuesta celular. Las concentraciones intracelulares de AMPc retornan a sus valores iniciales por la finalización de la señal extracelular y por la acción de una familia de enzimas intracelulares, las fosfodiesterasas, que revierten el enlace cíclico del AMPc transformándolo en AMP. También existen ligandos que reducen la concentración celular de AMPc, mediante una inhibición de la adenilato ciclasa, debido a que activan a una proteína G inhibidora, denominada Gi.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

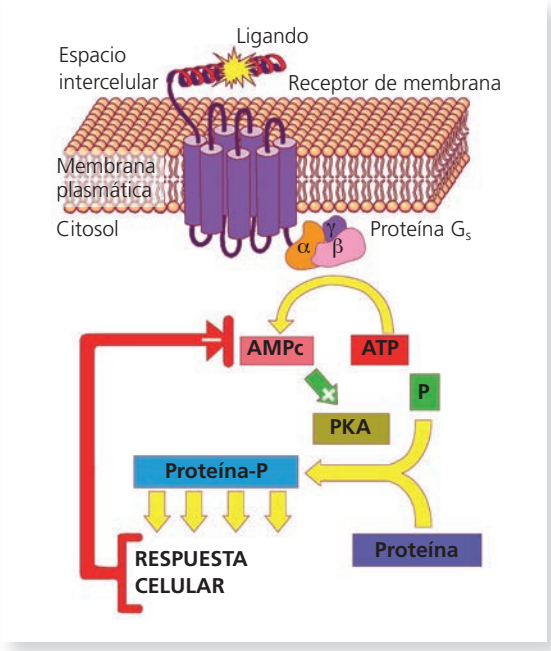


Figura 2.2 Vía de señalización del AMPc. La unión del ligando al receptor induce la generación intracelular de AMPc que desencadenará una secuencia de fosforilaciones de proteínas que, en última instancia, originará la respuesta de la célula diana.

b) Vía del ion calcio y fosfolípidos de inositol: Las células en reposo mantienen una concentración citosólica de calcio ionico libre ($[Ca^{2+}]_c$) muy inferior a la concentración extracelular del mismo ion ($[Ca^{2+}]_e$). Esto es posible porque las células invierten energía en bombear el Ca^{2+} hacia el exterior y hacia orgánulos intracelulares, sobre todo hacia el retículo endoplásmico, que actúan como depósitos intracelulares de Ca^{2+} en los que el ion se encuentra en una concentración al menos 100 veces superior a la concentración en citoplasma.

Determinados ligandos activan receptores de membrana que están asociados a una proteína G, denominada Gq (figura 2.3) que al activarse provoca la estimulación de la enzima fosfolipasa C (PLC). Esta enzima hidroliza a un tipo de fosfolípidos de membrana minoritario, los fosfolípidos de inositol, particularmente al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP_2), generando a partir de él dos mensajeros intracelulares, el 1,4,5 trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol (DAG).

El IP_3 tiene un receptor en la membrana del retículo endoplásmico que, además, es un canal de Ca^{2+}; su unión a este receptor permite el paso del Ca^{2+} acumulado en el interior del retículo, con lo que se incrementa transitoriamente la $[Ca^{2+}]_c$ y se amplifica la señal intracelular al promover la liberación de más Ca^{2+} procedente de depósitos intracelulares que poseen receptores de rianodina y son insensibles al IP_3. El vaciamiento de los depósitos intracelulares de Ca^{2+} es detectado por una proteína transmembranaria, denominada STIM1, que informa de dicha situación a canales ionicos presentes en la membrana citoplasmática, como son las proteínas Orai y TRPC, que al activarse permitirán la entrada pasiva de Ca^{2+} procedente del medio extracelular. Tanto la liberación inicial como la posterior entrada de Ca^{2+} se comportan como señales intracelulares porque este catión es capaz de actuar sobre infinidad de enzimas y proteínas, ya sea directamente (caso de las fibras musculares de actina y miosina), mediante su unión a la proteína intracelular calmodulina, o mediante la activación de proteínas cinasas o fosfatasas.

Los incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ pueden ser tanto en forma de incremento masivo seguido de un retorno gradual hacia valores basales como en forma de oscilaciones repetitivas. En cualquier caso, las células deben reducir la $[Ca^{2+}]_c$ para finalizar la respuesta fisiológica y para evitar los efectos adversos que tienen las elevadas y mantenidas concentraciones celulares del ion. Esto se logra mediante bombas de Ca^{2+} con actividad ATPasa presentes en la membrana de los depósitos intracelulares (que reintroducen el Ca^{2+} en los depósitos y se denominan SERCA) y en la membrana plasmática (que bombean el ion hacia el espacio extracelular, denominadas PMCA). También las concentraciones intracelulares de IP_3, citadas anteriormente y cuya metabolización es muy rápida, aumentan solo de manera transitoria, de modo que cuando el ligando deja de actuar sobre el receptor toda la cadena de señalización intracelular se detiene rápidamente.

En cuanto al DAG, en combinación con el Ca^{2+}, es capaz de activar una proteína cinasa, la PKC, que tiene múltiples funciones fosforilando residuos de serina y treonina de diversas proteínas celulares. También es posible que se forme de manera selectiva una elevada cantidad de DAG mediante la activación de enzimas (como la fosfolipasa D) que generan este compuesto sin formación de IP_3 y, por tanto, sin la aparición de una señal del Ca^{2+} intracelular.

En algunas células, determinados ligandos pueden activar la señal de Ca^{2+} independientemente de los fosfolípidos de inositol: se trata

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

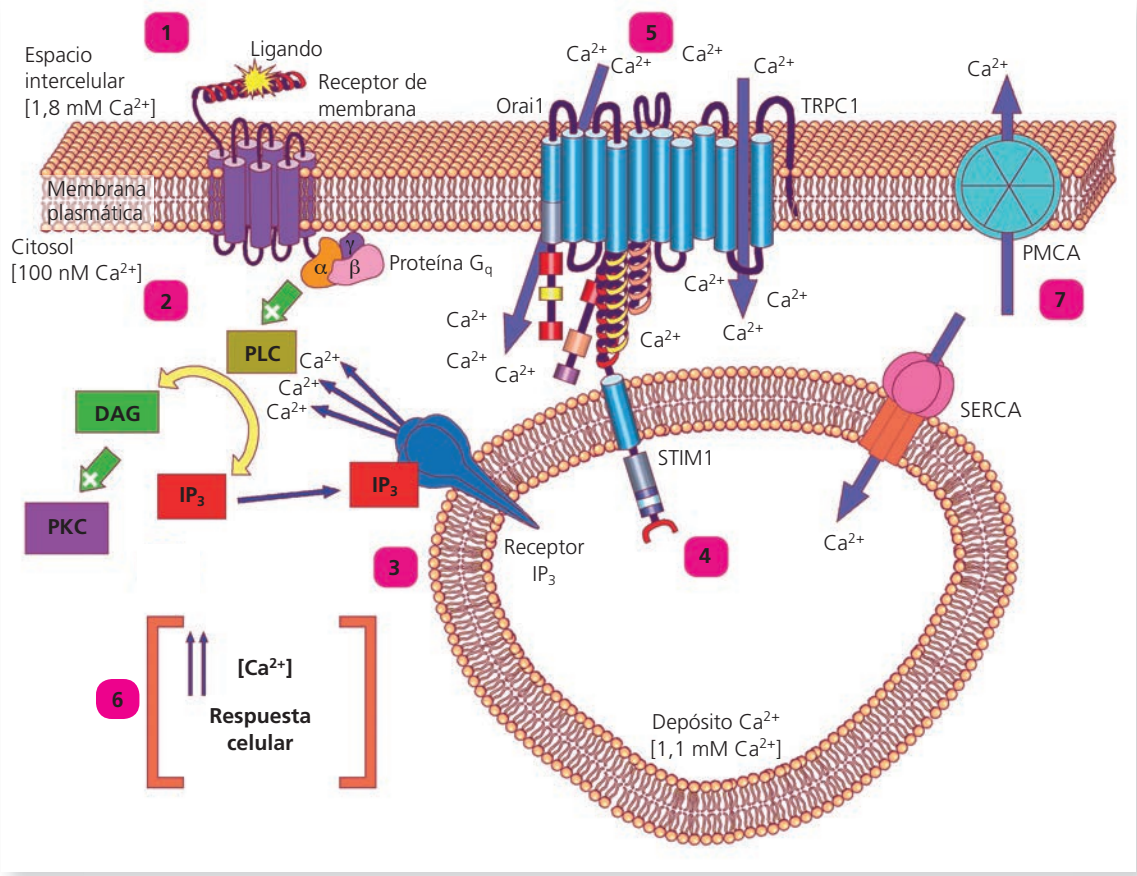


Figura 2.3 Vía de señalización del Ca^{2+} y fosfolípidos de inositol. La unión del ligando al receptor (1) provoca activación de la fosfolipasa C (2) responsable de la escisión de lípidos de membrana generando diacil glicerol e IP_3. Este fosfato de inositol activa receptores-canal del retículo endoplásmico (3) permitiendo la salida de Ca^{2+} al citoplasma y la consiguiente respuesta celular. El vaciamiento de los depósitos intracelulares de Ca^{2+} es detectado por STIM1 (4) que se unirá a canales de membrana plasmática (5), permitiendo la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular. La elevada concentración de Ca^{2+} citoplasmático (6) retorna a valores de reposo por bombeo al medio extracelular (PMCA) y a los depósitos intracelulares (SERCA) (7) del ion Ca^{2+}.

de receptores de membrana que activan canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática mediante la interacción con proteínas G, lo que aumenta la concentración intracelular de este catión que puede, a su vez, liberar Ca^{2+} de los depósitos intracelulares.

c) Vía de las tirosina cinasas: Algunos ligandos se unen a receptores cuyo dominio citoplasmático posee una secuencia con actividad tirosina cinasa (TK). Esta secuencia autofosforila al propio receptor, lo que provoca a su vez un aumento en la actividad TK del receptor (figura 2.4). En algunos casos, para ello es necesario que dos receptores, cada uno activado por una molécula del ligando, se unan formando un dímero y cada subunidad del dímero fosforila a la otra. Los receptores con actividad TK actúan sobre una serie de proteínas fosforilando residuos de tirosina, lo que resulta en la modificación de su actividad. La unión a estas proteínas suele hacerse mediante dominios especializados en el reconocimiento y unión a ciertas secuencias de esas proteínas. A estos dominios se los denomina SH2 y SH3 y son un punto de unión a zonas con tirosina fosforilada y ricas en prolina, respectivamente. De esta manera se produce una activación en serie de diversas proteínas intracelulares (algunas de ellas proteínas cinasas y fosforilasas) que, finalmente, modifican el estado funcional de la célula. Normalmente los receptores con actividad TK regulan el crecimiento y la diferenciación de la célula diana. En la cadena de proteínas que participan en esta señal encontramos algunas que son producto de los llamados oncogenes (proteínas ras, rac, rab, rho, etc.) que se cree que son parte del sistema de control de la proliferación celular. Algunos receptores tienen también la capacidad

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

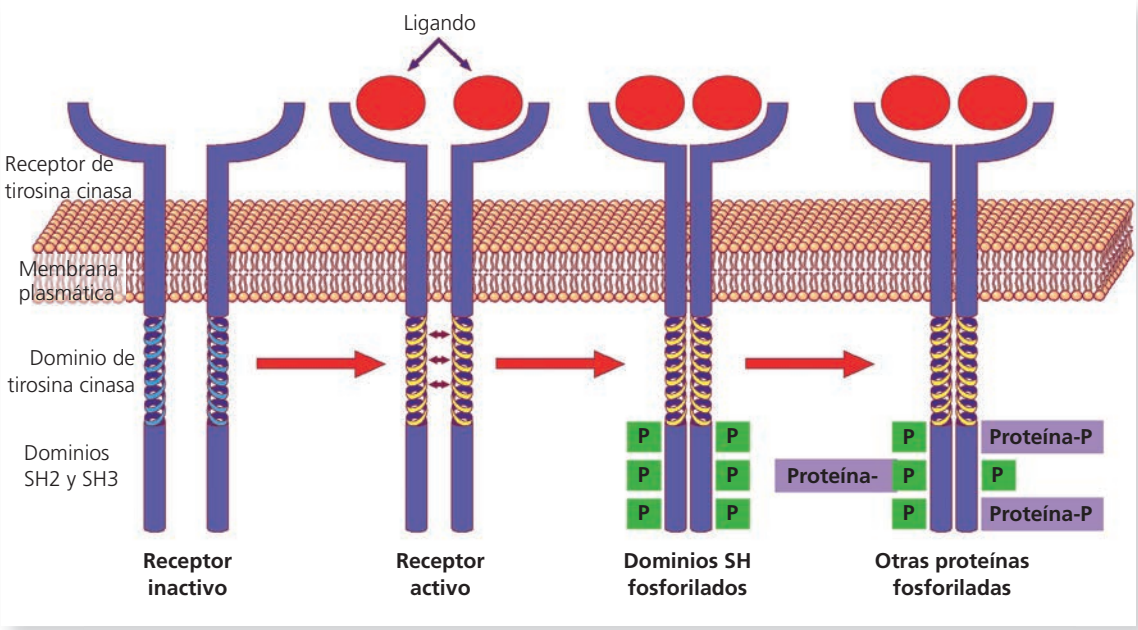


Figura 2.4 Vía de señalización de las tirosina cinasas. La unión del ligando al dominio extracelular del receptor provoca la actividad tirosina cinasa del dominio citoplasmático del receptor. La fosforilación de los dominios SH conduce a la fosforilación de proteínas intracelulares responsables de la respuesta celular.

de activar tirosina cinasas que no son parte de la estructura del receptor y que participan en la proliferación y la respuesta celular.

d) Vía del óxido nítrico y GMPc: Muchos ligandos son capaces de incrementan la concentración intracelular del 3,5 monofosfato de guanosina (GMPc o GMP cíclico) al activar la enzima guanilato ciclasa mediante óxido nítrico (NO), una molécula muy difusible y de corta vida media (figura 2.5). El incremento de NO tiene lugar por estimulación de la NO sintasa (por aumento del Ca^{2+}) o por expresión genética (síntesis) de nueva NO sintasa. En general esta vía parece ser relajante en numerosos tipos de músculo liso y por tanto es muy importante en la fisiología de ciertas vísceras y especialmente en la regulación de la circulación sanguínea. De hecho algunos fármacos tradicionalmente usados contra las alteraciones cardiacas actúan produciendo NO.

Con la generación de segundos mensajeros se produce un fenómeno conocido como amplificación de la señal biológica, ya que cada elemento de la vía de señalización intracelular puede activar a varios elementos del siguiente eslabón de la cadena: por ejemplo, una proteína G activada por un receptor de membrana puede estimular varias moléculas de adenilato ciclasa, cada una de las cuales generará muchas moléculas de AMPc, cada una de

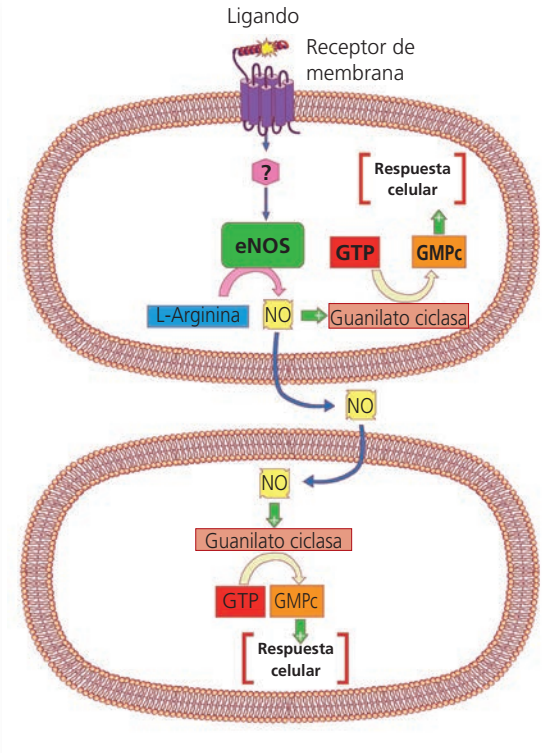


Figura 2.5 Vía de óxido nítrico. El óxido nítrico generado por activación de la eNOS puede difundir a la célula diana y, tanto en esta como en la célula en que se originó, activa a la guanilato ciclasa con el consiguiente incremento intracelular de GMPc. Este nucleótido fosforilará a otras proteínas ocasionando la respuesta celular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

las cuales, a su vez, activará una molécula de PKA; por último, una PKA puede fosforilar varias proteínas reguladoras celulares.

ENVEJECIMIENTO

A lo largo de la vida de un organismo pluricelular se producen importantes cambios fisiológicos que afectan tanto al número y tipo de receptores presentes en una determinada célula como a la eficacia de los mecanismos de comunicación intercelular, transducción de señales y vías de comunicación intracelular. Así, se sabe, por ejemplo, que los mamíferos neonatos son mucho más tolerantes a la privación de oxígeno que los sujetos juveniles o adultos de la misma especie, siendo el Ca^{2+} un factor clave en dicha tolerancia. Cuando las células nerviosas están privadas de oxígeno, no tienen suficiente energía para regular apropiadamente la entrada del ion desde el medio extracelular al citoplasma ni la salida del mismo hacia el medio, lo que resulta perjudicial para las células. No obstante, se ha descrito que en las membranas celulares de los cerebros de neonatos y de adultos se expresan diferentes canales de Ca^{2+}. De hecho, los canales de Ca^{2+} en células nerviosas fetales se cierran durante la privación de oxígeno, protegiendo así a las neuronas de un incremento nocivo de Ca^{2+} citosólico durante la etapa intrauterina, en la que el aporte de oxígeno es menor. Después del nacimiento, la disponibilidad de oxígeno es completa y aquellos canales de Ca^{2+} son ampliamente reemplazados por otros que se abren en respuesta a la privación de oxígeno, lo que a menudo conduce a la muerte celular.

Otro ejemplo de cómo el tipo de receptor para un ligando determinado en un tejido dado puede variar conforme a la edad del animal lo encontramos en el hígado de la rata. La respuesta a la adrenalina en el de rata neonata es mediada únicamente por receptores β. En rata joven participan tanto receptores β como α_1 y en rata madura los receptores que median la acción de esta señal extracelular son solo del tipo α_1.

Por ello, los mecanismos fisiológicos que se describen en textos como el presente, salvo indicación en contrario, han de considerarse como propios de individuos adultos, debiendo tenerse en cuenta que el envejecimiento es un proceso natural que altera toda la biología de un organismo, desde sus moléculas más básicas hasta células y órganos, de forma deletérea, progresiva, universal e irreversible. Dichas alteraciones se manifiestan no solo en cambios muy evidentes, como pueden ser la disminución de la capacidad auditiva y gustativa, la pérdida de elasticidad en la piel, la opacidad del cristalino, el incremento del porcentaje de grasa y la pérdida del tono muscular, entre otros muchos, sino también en cambios mas sutiles que afectan al tipo de receptores para un particular ligando presentes en un tejido determinado. Si bien estos cambios incrementan la vulnerabilidad ante procesos patológicos, muchos de ellos no conducen necesariamente a la muerte del individuo, sino que son biomarcadores del paso del tiempo.

En relación con este hecho, se suele emplear el término "fragilidad" para referirse al incremento de la vulnerabilidad producida por una alteración en múltiples e interrelacionados sistemas, que conduce a una disminución en la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo, predisponiéndolo a eventos adversos para la salud. Actualmente está muy aceptado que el envejecimiento es una consecuencia colectiva de factores genéticos y ambientales, si bien coexisten dos tipos de teorías acerca del envejecimiento: las que supone que el envejecimiento se desarrolla de forma activa, controlado por un programa genético que conduce a la autodestrucción, y las que postula que el envejecimiento se produce de forma pasiva, debido a la acumulación de errores genéticos y alteraciones en proteínas y lípidos.

Teoría de los radicales libres

De acuerdo con esta teoría, el envejecimiento es consecuencia del acúmulo de radicales libres en las células a lo largo la vida, debido a una sobreproducción de los mismos o a una disminución de los mecanismos antioxidantes que poseen las células, lo que desencadenará el fenómeno conocido como estrés oxidativo y, consecuentemente, la aparición de daño celular. Los radicales libres son moléculas inestables caracterizadas por poseer electrones desapareados en su orbital más externo. Dicha inestabilidad hace que reaccionen con otras moléculas, convirtiéndolas a su vez en especies reactivas, provocando reacciones en cadena. Las principales especies reactivas de oxígeno son: el oxígeno singlete, el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Además, las especies reactivas de nitrógeno, como el óxido nítrico y el anión peroxinitrito, también pueden tener efectos perjudiciales sobre la célula.

Los radicales libres pueden provenir tanto de fuentes metabólicas endógenas como de agresiones externas. Puesto que los radicales libres son compuestos nocivos para la célula, esta posee mecanismos de protección, como la enzima

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

superóxido dismutasa (que reduce las concentraciones del anión superóxido), la catalasa (que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua) y el sistema glutatión (que detoxifica la célula de peróxidos). Las principales dianas para las especies reactivas son los lípidos, que sufren peroxidación, las proteínas, en las que la oxidación provoca una inactivación funcional y una mayor susceptibilidad a proteasas, los hidratos de carbono, cuya oxidación produce especies reactivas que desestabilizan a otras proteínas y, por último, los ácidos nucleicos, los cuales pueden sufrir mutaciones y alteraciones estructurales. Las mutaciones provocadas por los radicales libres son una de las causas más importantes del envejecimiento y de la transformación maligna de diferentes células. Actualmente, la teoría de los radicales libres como inductores del envejecimiento está bastante aceptada, puesto que una gran cantidad de evidencias experimentales la apoyan.

Teoría mitocondrial del envejecimiento

Esta corriente postula que los radicales libres producidos por la mitocondria conducen a un daño en el ADN mitocondrial y sobre la propia organela, induciendo la pérdida de la función mitocondrial y consecuentemente, una alteración de la fuente de energía celular.

Las mitocondrias son orgánulos celulares que generan aeróbicamente energía en forma de ATP utilizando la cadena de transporte de electrones y las enzimas encargadas de la síntesis de ATP. La cadena de transporte de electrones o cadena respiratoria está formada por cuatro complejos intercomunicados por la coenzima Q y el citocromo *c*. El paso de electrones desde el O_2 hasta el H_2O provoca un bombeo de H^+ que genera un gradiente electroquímico utilizado para la síntesis de ATP, en un proceso que se denomina fosforilación oxidativa. La ruptura o desacoplamiento de la cadena respiratoria conlleva una producción de especies reactivas. De hecho, el envejecimiento está asociado con un incremento en la producción de anión superóxido por parte de la cadena respiratoria y una disminución de la fosforilación oxidativa. La producción de radicales libres por la cadena de transporte de electrones puede dar lugar a un proceso de retroalimentación positiva, ya que las mismas especies reactivas alteran a la propia cadena y la hacen menos efectiva. Para contrarrestar este fenómeno, la mitocondria posee mecanismos de defensa frente al exceso de radicales libres como son la coenzima Q y su propio ADN, que codifica para los diferentes miembros de la cadena de transporte de electrones. Sin embargo, ante un estrés oxidativo excesivo estos mecanismos de defensa resultan inefectivos y, consecuentemente, el aporte energético se frena. Está ampliamente aceptado que dichos mecanismos de defensa no son muy efectivos, ya que el ADN mitocondrial no está muy protegido, al no poseer histonas y ser las enzimas reparadoras de dicho ADN menos efectivas que las nucleares. Además, se ha descrito que con la edad disminuye la cantidad de coenzima Q.

La acumulación de mitocondrias dañadas es un signo de envejecimiento celular. Este fenómeno está fundamentalmente determinado por una menor degradación de las mitocondrias dañadas más que por un incremento en el daño mitocondrial. Así mismo, la velocidad de división celular está relacionada inversamente con el acúmulo de mitocondrias dañadas, ya que tras una división celular los lípidos de la membrana mitocondrial son sintetizados de nuevo. De cualquier modo, este planteamiento solo es aplicable al daño asociado a la membrana y no al ADN mitocondrial. A su vez, la mitocondria participa en los fenómenos de apoptosis o muerte celular programada, que se inducen por una sobrecarga de Ca^{2+} en la mitocondria. Esta sobrecarga provoca la apertura del poro de transición mitocondrial y la salida de citocromo *c* desde la mitocondria al citoplasma, evento que inicia la destrucción celular por las enzimas caspasas. Actualmente existe mucha controversia sobre si esta teoría es o no una teoría distinta de la de los radicales libres.

Teoría de la longitud de los telómeros

Según esta teoría, los telómeros son el reloj biológico que conduce al envejecimiento provocado por el acortamiento de los mismos. Los telómeros son fragmentos de ADN, de alrededor 10.000 pares de bases, compuestos por determinadas repeticiones localizadas en los extremos de los cromosomas. La longitud de los telómeros va disminuyendo a lo largo de las divisiones celulares debido a que los cromosomas se separan antes de su total replicación, provocándose así un acortamiento de los mismos. En humanos, durante los primeros nueve meses de vida, la longitud de los telómeros se reduce hasta la mitad debido al gran número de divisiones celulares que se producen en ese periodo de la vida. Es entonces cuando disminuye el número de divisiones y consecuentemente la velocidad de acortamiento de los telómeros. De hecho, cuando experimentalmente se activa la enzima telomerasa (encargada de elongar los telómeros), esa relación

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

entre envejecimiento y acortamiento de los telómeros desaparece, llegándose incluso a retrasar la aparición de signos de envejecimiento. La desaparición de la protección de los cromosomas por los telómeros provoca la pérdida de genes. Además, la presencia de cromosomas desnudos provoca la conexión entre cromosomas y aumenta la probabilidad de que se produzcan mutaciones y, consecuentemente, se incrementa el número de anomalías.

En la especie humana se han descrito algunos síndromes que conducen a envejecimiento acelerado debido a una alta velocidad de acortamiento de los telómeros, como son el síndrome de Werner, de Hutchinson-Gilford, de Bloom y el síndrome de Down. Igualmente, las alteraciones que se producen en las enzimas reparadoras de modificaciones resultantes de replicaciones alteradas también conducen a síndromes caracterizados por un envejecimiento acelerado, como es el caso del síndrome de Cockayne. Todos estos síndromes, en los que la pronta aparición de envejecimiento está relacionada con la longitud de los telómeros, apoyan la relación existente entre longitud de los telómeros y longevidad.

Teoría genética

Según esta teoría, la longevidad está regulada por cientos de genes que se expresan juntos para formar una red que mantiene el metabolismo y homeostasis de la célula, siendo las alteraciones en dichos genes las que conducen al envejecimiento. Algunos de estos genes reciben denominaciones como age-1, Chico, clk-1 y daf-2, y pueden ser clasificados en cuatro categorías: genes anti-estrés, genes relacionados con el metabolismo energético, genes involucrados en la prevención de mutaciones y genes que protegen la homeostasis y señalización celular mediada por hormonas.

ENVEJECIMIENTO Y SEÑALIZACIÓN CELULAR

Independientemente de las causas que lleven al envejecimiento, este provoca daños en los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos que conducen a alteraciones en el funcionamiento celular. El acúmulo de radicales libres asociado al envejecimiento puede generar oxidaciones y glucosilaciones de las proteínas no mediadas enzimáticamente que conducen a su agregación y a la pérdida de elasticidad de los tejidos, característica muy común de los tejidos envejecidos.

Pero la agregación y pérdida de función de las proteínas no es la única alteración que provoca el envejecimiento, sino que también puede inducir isomerizaciones, racemizaciones y deaminaciones. El envejecimiento también afecta a la maquinaria encargada de sintetizar las proteínas y puede provocar la síntesis de proteínas no funcionales, además de alterar también los mecanismos celulares que conducen a la degradación de las proteínas. En células envejecidas los cromosomas se encuentran más compactos, lo que indica que hay una menor expresión génica. Esto condiciona que el daño ocasionado por los radicales libres afecte a grandes zonas de los cromosomas, lo que es más perjudicial que mutaciones puntuales. Por otro lado, en el envejecimiento las enzimas reparadoras del ADN se encuentran alteradas, lo que conduce a una mayor acumulación del daño.

Así, modificaciones en las proteínas y en los ácidos nucleicos provocan alteraciones de las vías de señalización celular, aunque existen multitud de diferencias entre tejidos y especies. Respecto a los receptores, los que poseen actividad tirosina cinasa son más susceptibles al envejecimiento que los acoplados a proteínas G, que o no cambian o incluso incrementan su participación para compensar el daño sobre los primeros. Asociados al envejecimiento en varios tipos celulares se han descrito cambios cuantitativos y cualitativos de los receptores para los factores de crecimiento, incluyendo una menor expresión y una menor activación. Además de alterar los receptores con actividad tirosina cinasa, el envejecimiento también puede afectar a los miembros de las vías intracelulares localizados tras los receptores como Ras, PLC, PLD y PKC, cuya activación disminuye con la edad, estando también alterada la translocación de los factores de transcripción. Respecto a los receptores acoplados a proteínas G, los efectos no están tan claros. En el corazón se ha descrito una disminución de la densidad de receptores α-adrenérgicos y una menor cantidad de la enzima adenilato ciclasa. La activación de receptores acoplados a proteínas G puede conducir a la formación de IP_3 a través de la PLC, pero el efecto del envejecimiento sobre dicha formación varía mucho según los tejidos.

Recientemente se han descrito algunos efectos del envejecimiento en la propagación intracelular de las señales de Ca^{2+} y en los mecanismos subyacentes. Así, se ha comprobado que, en las células pancreáticas exocrinas, el envejecimiento enlentece la propagación de la respuesta a la acetilcolina (ACh) pero aumenta la velocidad de la respuesta a la colecistocinina (CCK). El envejecimiento también incrementa el papel que juegan los compartimentos acídicos intracelulares en la respuesta a la CCK

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y los receptores de rianodina en la respuesta a la ACh. Estos resultados experimentales han permitido concluir que el envejecimiento modifica, de forma diferencial, la propagación de las señales de Ca^{2+} evocadas por ACh y CCK a través de la despolarización mitocondrial (las mitocondrias de individuos viejos se encuentran parcialmente despolarizadas en comparación con las de individuos jóvenes de la misma especie) y de cambios en el papel que juegan los almacenes acídicos intracelulares de Ca^{2+} y los receptores de rianodina en el inicio de las señales intracelulares. Se cree que el origen de la parcial despolarización de las mitocondrias de individuos viejos puede ser el resultado de varios factores: la activación del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, la alteración del ADN y otros componentes mitocondriales debido a un desbalance oxidativo y la progresiva acumulación de mitocondrias despolarizadas como consecuencia de una pérdida de mitofagia, que es el mecanismo por el que se eliminan las mitocondrias defectuosas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolander, F.F. *Molecular Endocrinology.* 3ª ed., 2004. Academic Press.
- Crapo, L. *Hormonas: Los mensajeros de la vida.* 1987. Editorial Labor S.A.
- Hancock, J.T. *Cell Signalling.* 3ª ed., 2010. Oxford University Press.
- Hardeland, R. "Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms". *J. Pineal Res.* 2013, 55:325-356.
- Martín-Cano, F. E. y cols. "Propagation of intracellular Ca^{2+} signals in aged exocrine cells". *J. Gerontol A Biol. Sci. Med.* Sci. 2016, 71:145-152.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte I
Fisiología del nervio y músculo

Coordinador:
Albino García Sacristán

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 3

Fisiología del nervio

Sara Benedito Castellote

Contenidos:

- **Células constituyentes del tejido nervioso: células de la glía y neuronas.**
- **Estructura y composición de la membrana plasmática.**
- **Mecanismos de transporte de membrana.**
- **Potencial de membrana en reposo.**
- **Potencial de equilibrio o de Nernst.**
- **Ecuación de Goldman.**
- **Propiedades bioeléctricas de la membrana plasmática**
- **Potenciales graduados.**
- **Potencial de acción.**
- **Propagación del potencial de acción.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El sistema nervioso está formado por miles de millones de neuronas interconectadas. Las neuronas están rodeadas, sostenidas y alimentadas por células gliales, cuyo número es todavía más elevado. Para conseguir comprender la fisiología del sistema nervioso es preciso empezar descubriendo cómo funcionan las neuronas una a una.

Una neurona clásica consta de un cuerpo celular o soma del que emanan unas prolongaciones o neuritas que son de dos tipos: axones y dendritas (figura 3.1). En términos generales, las dendritas y el cuerpo celular reciben señales de entrada, el cuerpo celular las combina e integra y emite señales de salida. El axón transporta las señales de salida a las terminaciones axónicas, que distribuyen la información a un nuevo conjunto de neuronas o a una célula efectora, como una célula muscular. El axón es una estructura que únicamente se encuentra en las neuronas y es capaz de transferir información a grandes distancias en el sistema nervioso. La señal generada por una neurona y transportada a lo largo de su axón es un impulso eléctrico, pero la señal puede ser transmitida de una célula a otra mediante moléculas de sustancias transmisoras que fluyen a través de un contacto especializado, la sinapsis. Así pues, el sistema de señales es doble: eléctrico y químico. Por lo general, una neurona recibe información de cientos o miles de otras neuronas y, a su vez, ella envía señales a cientos o miles de neuronas.

La neurona es demasiado pequeña como para que sus señales se puedan registrar a través de cables ordinarios; así pues, la neurofisiología requirió la ayuda del microelectrodo para elevarse desde los estadios más rudimentarios. Debemos recordar que en el siglo XIX ni siquiera se tenía la certeza de que las células nerviosas fueran entidades completamente separadas o si se hallaban unidas, axón con dendrita, en una red continua; si existía continuidad protoplasmática las señales generadas por una neurona podían pasar a otra célula sin interrupción, pero si no había continuidad debía existir un mecanismo especial que generase nuevas señales en cada neurona.

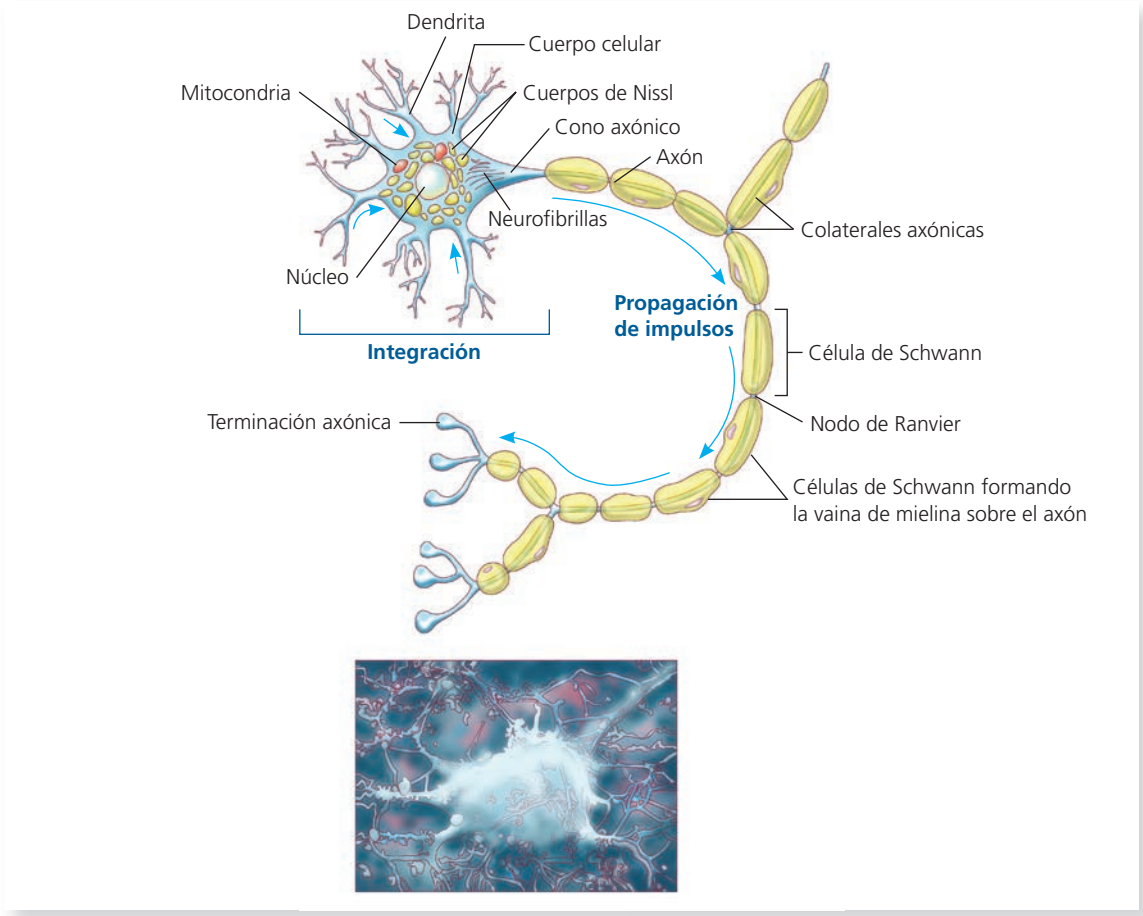


Figura 3.1 Diferentes partes de una típica motoneurona espinal de vertebrado. Obtenido de Marieb, 2015.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

De hecho, en 1906 se concedió el Premio Nobel a dos histólogos, el italiano Camillo Golgi y el español Santiago Ramón y Cajal, que apoyaban teorías completamente opuestas. Golgi defendía la teoría reticular, es decir, que las neuritas de las diferentes células se fundían para formar una red, como lo hacían las arterias y venas del sistema circulatorio. Sin embargo, Ramón y Cajal en su impresionante obra *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, publicada en 1899 y reconocida como la más importante en neurobiología, estableció gracias a la aplicación del método de tinción de Golgi, la noción de un sistema nervioso constituido por células separadas, bien definidas y que se comunicaban entre sí en las sinapsis. Esta fue la base de su doctrina neuronal. Además, concluyó que las conexiones entre las neuronas no se establecían al azar, como se había supuesto, sino que eran muy específicas y altamente estructuradas. Las evidencias científicas acumuladas en los siguientes cincuenta años ganaban peso a favor de la teoría neuronal, aunque la demostración definitiva tuvo que esperar hasta el desarrollo de un microscopio electrónico con gran poder de resolución en la década de 1950, comprobando que las neuritas de las diferentes neuronas no se continúan unas con otras.

CÉLULAS CONSTITUYENTES DEL TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso presenta una gran riqueza de células, las cuales se encuentran densamente empaquetadas. Aunque de una manera sumamente compleja, el tejido nervioso está compuesto por dos tipos principales de células: las *células de la glía,* que son células no excitables, que rodean y abrazan a las delicadas *neuronas,* que generan y transmiten los impulsos nerviosos. Con la única excepción de la microglía, que deriva del mesodermo, el resto de células nerviosas provienen del neuroectodermo y forman las estructuras tanto del sistema nervioso central como del periférico.

Células de la glía

La palabra *glía* proviene del griego y significa unión o pegamento, haciendo referencia a la propiedad de estas células de mantener unidas a todas las neuronas. Forman el entramado del tejido nervioso y aunque no participan directamente en la transmisión de las señales eléctricas a grandes distancias, si se comunican con las neuronas y proporcionan a las mismas un apoyo metabólico y físico, superándolas numéricamente en unas diez veces. Son fundamentales en el desarrollo normal de la neurona, ya que se ha visto que un cultivo de células nerviosas no crece en ausencia de células gliales. Carecen de axón y se relacionan entre sí por las uniones *gap.* No son capaces de generar señales eléctricas, aunque poseen potencial de membrana. Existen diversos tipos de células gliales y cada una de ellas lleva a cabo una serie de funciones específicas (tabla 3.1). Las células de Schwann y las células satélite se encuentran exclusivamente en el sistema nervioso periférico. El resto, oligodendrocitos, microglía, astrocitos y células ependimarias se encuentran en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y se denominan conjuntamente neuroglía.

Neuronas

Son células altamente especializadas que reciben y propagan la información en forma de impulsos nerviosos. Se las considera las unidades estructurales y funcionales del sistema nervioso y se caracterizan por:

- Ser células excitables, con capacidad para generar y propagar impulsos nerviosos.
- Poseer una larga vida, siempre que se encuentren en condiciones de buena nutrición y oxigenación.
- Tener un elevado nivel de metabolismo, por lo que requieren un continuo y abundante aporte de oxígeno y glucosa.
- Ser incapaces de multiplicarse en la etapa adulta, son células posmitóticas, carecen de centríolos.

Morfológicamente podemos diferenciar una amplia variedad de neuronas según el patrón de ramificación de las dendritas y el axón. Una neurona con una sola neurita se dice que es unipolar, con dos es bipolar y si tiene tres o más es multipolar. La mayoría de las neuronas en el cerebro son multipolares. Funcionalmente, hablamos de neuronas sensoriales o aferentes, como aquellas que conducen la información desde los receptores sensoriales hacia el sistema nervioso central, de neuronas motoras o eferentes, las que conducen los impulsos desde el sistema nervioso central hacia los órganos efectores (músculos y glándulas), mientras que las neuronas de asociación o interneuronas, que son las más abundantes, establecen comunicación solo con otras neuronas.

El cuerpo celular de la neurona contiene el núcleo y el nucleolo, una maquinaria de biosíntesis

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 3.1 Funciones de los diferentes tipos de células de la glía presentes en el sistema nervioso central y periférico.

Tipo de célula glial	Funciones
Sistema Nervioso Central	
Oligodendrocitos	Modulan la velocidad de propagación de las señales eléctricas al proporcionar una cubierta mielínica a las fibras nerviosas. Cada uno de ellos puede mielinizar a varios axones a la vez.
Microglía	Actúan como macrófagos. Sustituyen a astrocitos y oligodendrocitos muertos. Son fuente de ROS y citocinas que modulan la inflamación e influyen en la supervivencia o muerte celular.
Astrocitos	Forman una barrera entre capilares y neuronas. Función nutritiva y de control del medio iónico extracelular de las neuronas, por ejemplo del K^+. Sintetizan neurotransmisores y poseen receptores para ellos. Intervienen en los procesos de cicatrización.*
Células ependimarias	Responsables de la formación y circulación del líquido cefalorraquídeo. Proporcionan un revestimiento interno de los ventrículos cerebrales y del epéndimo o canal central de la médula espinal. Dirigen la migración celular durante el desarrollo cerebral.
Sistema Nervioso Periférico	
Células de Schwann	Modulan la velocidad de propagación de las señales eléctricas al proporcionar una cubierta mielínica, cada una de ellas rodea a un solo axón. También actúan como fagocitos en los procesos de regeneración de fibras nerviosas.
Células satélite	Soporte físico y control del medio ambiente químico de las neuronas de los ganglios nerviosos raquídeos y simpáticos.

* Se ha identificado una subpoblación de astrocitos como células capaces de transformarse y diferenciarse hacia neuronas, es decir, células madre de neuronas en el cerebro adulto de reptiles y mamíferos, incluyendo a la especie humana. Serían células madre que tienen que migrar hasta su destino final, los bulbos olfatorios y el giro dentado del hipocampo, siendo esta última la zona donde se encuentra centralizada la memoria y el aprendizaje. Se trata de un avance que demostraría la regeneración o neurogénesis adulta y que ofrecería esperanzas en el estudio de enfermedades neurológicas que actualmente tan sólo disponen de tratamientos paliativos (García-Verdugo y col., 2002). Actualmente es un tema controvertido.

formada por los cuerpos de Nissl (retículo endoplásmico rugoso) y el aparato de Golgi, numerosas mitocondrias y elementos del citoesqueleto que incluyen neurofilamentos, microfilamentos y microtúbulos. Los cuerpos neuronales se encuentran localizados mayoritariamente dentro del sistema nervioso central, protegidos por los huesos del cráneo y de la columna vertebral. Solo algunos de ellos se encuentran formando los ganglios nerviosos en el sistema nervioso periférico. Así, las estructuras del sistema nervioso central están constituidas tanto por cuerpos celulares como por sus prolongaciones, mientras que el sistema nervioso periférico en su mayor parte está constituido por las prolongaciones neuronales. Los haces formados por varias prolongaciones se denominan *tractos* cuando discurren por el sistema nervioso central y nervios cuando se localizan en el periférico.

Cada nervio está formado, de dentro a fuera, por fibras nerviosas o axones (mielinizados o no) rodeados por una vaina de tejido conectivo o *endoneuro.* Las fibras nerviosas se agrupan formando fascículos y cada uno de ellos se encuentra envuelto por una lámina conectiva denominada *perineuro.* Finalmente, todos los fascículos son reunidos por una vaina fibrosa, el *epineuro,* para formar el nervio propiamente dicho *(*figura 3.2).

Desde un punto de vista funcional y de un modo similar a las neuronas, los nervios se clasifican atendiendo a la dirección en la que transmiten los impulsos:

- **Sensoriales o aferentes:** llevan los impulsos desde la periferia hacia el sistema nervioso central.
- **Motores o eferentes:** conducen la información desde el sistema nervioso central hacia la periferia.
- **Mixtos:** contienen tanto fibras nerviosas sensoriales como motoras. En realidad, la mayoría de los nervios son de este tipo.

En las terminaciones axónicas observamos numerosas vesículas sinápticas y mitocondrias, sin embargo, no hay ribosomas, es decir, maquinaria para la síntesis de proteínas, lo que hizo pensar en la necesidad de la existencia de algún mecanismo que condujera las moléculas sintetizadas en el soma hacia las partes más distales de la neurona. Efectivamente, existen dos tipos de transporte: uno de ellos es el denominado *transporte axonal anterógrado,*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

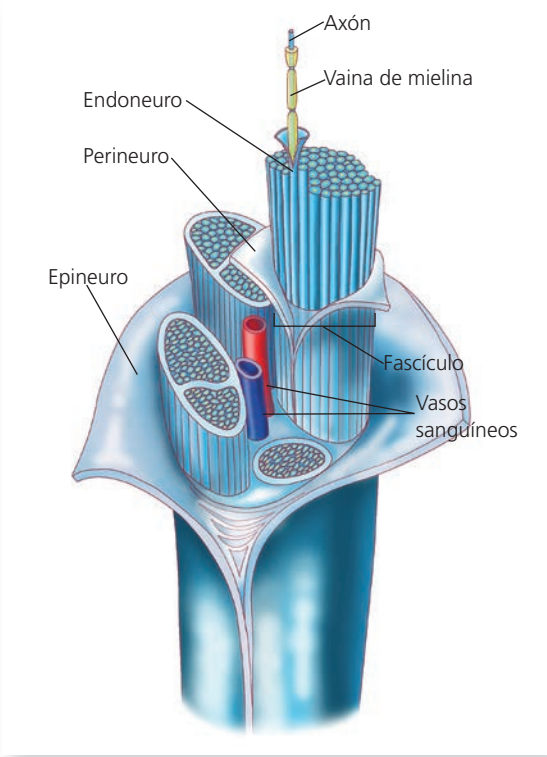


Figura 3.2 Dibujo tridimensional de una sección de un nervio mostrando las distintas envolturas de tejido conectivo.

hacia las terminaciones axónicas, el cual puede ser rápido (100-1000 mm/día) o lento (1-10 mm/día). Las enzimas implicadas en la síntesis de neurotransmisores, como péptidos, aminoácidos y aminas, así como las proteínas necesarias para la renovación de la membrana plasmática, utilizan el transporte axonal anterógrado rápido. Las proteínas del citoesqueleto y otras proteínas citosólicas son movilizadas gracias al transporte axonal lento.

El conocido como *transporte axonal retrógrado* posibilita el reciclaje de las proteínas de membrana; este tipo de transporte opera a una velocidad de 200-300 mm/día y facilita el movimiento en dirección somática de aquella moléculas que hayan sido liberadas por las células diana y recaptadas por el terminal axónico. Una vez alcanzado el cuerpo neuronal, las proteínas son degradadas por las enzimas lisosomales. El material que debe ser transportado se encuentra en el interior de vesículas que caminan por los microtúbulos, gracias a la energía del ATP y a una proteína llamada *cinesina,* en el caso del transporte anterógrado o *dineína* en el retrógrado, que actuarían como proteínas motoras, es decir, como extremidades de las vesículas. Estas proteínas motoras avanzan sobre un sistema de guías conductoras, los microtúbulos, que son heteropolímeros de α- y β-tubulina (figura 3.3).

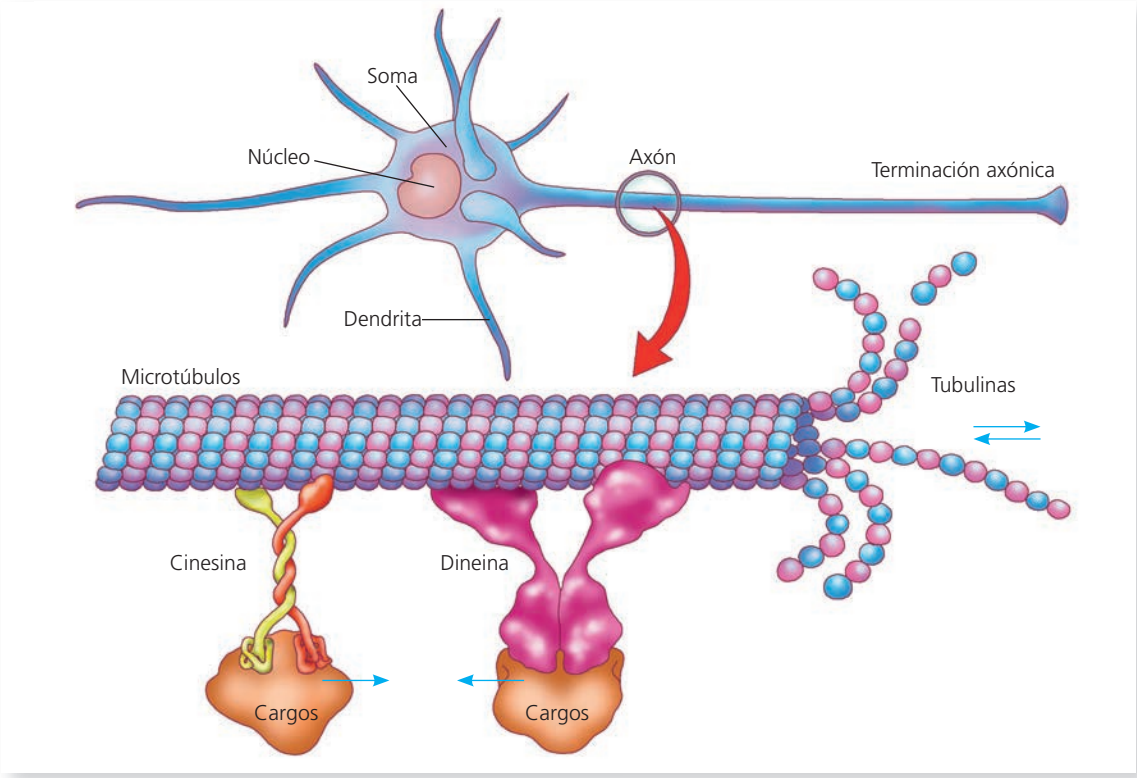


Figura 3.3 Microtúbulos y proteínas motoras en el transporte axonal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La degeneración de los axones que tiene lugar cuando son seccionados se denomina *degeneración Walleriana,* en honor al fisiólogo inglés Augustus Waller, quien a mediados del siglo XIX demostró que los axones no sobreviven separados de su cuerpo celular porque se interrumpe el flujo de sustancias entre el soma y el axón.

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Las funciones excepcionales de la neurona residen, en gran medida, en la composición y características de su membrana plasmática. Partiremos de una descripción general de organización de las membranas celulares, en la cual se basa la estructura de la membrana de las células nerviosas y pasaremos después a describir las funciones que son propias de la membrana neuronal.

El citoplasma de todas las células animales se encuentra envuelto por la membrana plasmática, membrana celular o plasmolema, que supone un límite externo para la célula, separando el medio intracelular del líquido extracelular. Se trata de una fina estructura laminar de 4-8 nm, que morfológica y funcionalmente individualiza a la célula. Aunque es importante para mantener la integridad celular, es mucho más que una simple barrera física. Su particular estructura le va a permitir desempeñar un papel realmente dinámico en una gran variedad de actividades celulares.

En virtud de su fino espesor, la identificación morfológica de la membrana plasmática no llegó hasta que en la década de los cincuenta Sjöstrand la visualizó con el microscopio electrónico como una zona clara separando dos bandas densas que rodeaba a la célula. Sin embargo, gracias a los trabajos de diversos fisiólogos, desde mediados del siglo XIX ya se suponía que la célula se encontraba demarcada por una membrana.

El *modelo de mosaico fluido* (Singer y Nicolson, 1972) describe la estructura de la membrana plasmática como una doble capa lipídica en la que se encuentran embebidas moléculas de proteínas (figura 3.4).

La bicapa lipídica es relativamente impermeable a la mayoría de las moléculas solubles en agua y constituye el esqueleto de la membrana; sus lípidos constituyentes son en su mayor parte *fosfolípidos*, como la fosfatidilcolina y la esfingomielina, que predominan en la cara externa de la membrana, mientras que en la interna se encuentran la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol y la fosfatidiletanolamina. Son moléculas *anfipáticas*, es decir, presentan un extremo polar o *cabeza* que contiene la porción de fosfato y uno apolar o *cola* compuesto de cadenas de ácidos grasos hidrocarbonados. La porción cefálica polar interacciona con moléculas de agua del exterior y del interior celular, por eso se dice que es hidrófila. Las colas apolares se encuentran enfrentadas unas a otras orientándose hacia la parte más interna de la membrana, pero de forma asimétrica; estos extremos son hidrófobos, ya que evitan la interacción con moléculas de agua y

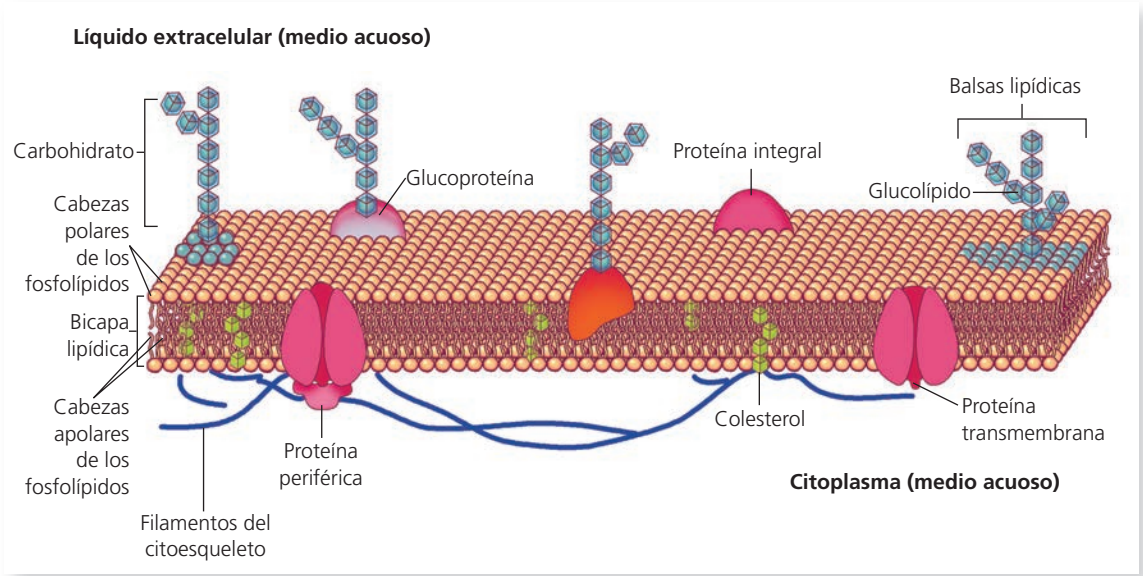


Figura 3.4 Estructura de la membrana plasmática según el modelo de mosaico fluído.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

partículas cargadas y solo lo hacen con otras sustancias apolares.

La naturaleza dual de estos lípidos de membrana es importante en la organización de las membranas biológicas, ya que así las moléculas se acomodan para formar una interfase entre un medio lipídico no acuoso en la parte interna de la membrana y los medios acuosos intra y extracelulares que están en contacto con las dos superficies de la membrana.

Aproximadamente el 10 por 100 de las moléculas de lípidos situadas en la parte externa se unen a grupos de hidratos de carbono, se denominan *glucolípidos*, pero solo se conoce la función de algunos de ellos, como el glucosilfosfatidilinositol que permite el anclaje de las proteínas a la hoja externa de la membrana. La membrana también contiene cantidades significativas de *esteroles* (por ejemplo, colesterol). Se cree que el colesterol estabiliza la membrana lipídica al enlazar sus anillos hidrocarbonados entre las colas de los fosfolípidos, inmovilizándolos. Además, este hecho también evita que los fosfolípidos formen agregados, por lo que se piensa que el colesterol ayuda a mantener la fluidez de la membrana. La fluidez de la membrana está determinada por la temperatura y por su composición de lípidos. De modo que al aumentar la temperatura, la fluidez es mayor; mientras que el cociente colesterol/fosfolípidos es inversamente proporcional a la fluidez de la membrana. Parece ser que al menos algunas membranas contienen lípidos que se agregan en las denominadas *balsas lipídicas*, que son microdominios de membrana cuya fluidez es mucho menor que la de su entorno, por eso "flotan" entre el conjunto de los demás lípidos. Estas unidades en la membrana plasmática son muy diversas y dinámicas en cuanto a tamaño y composición y tienen asociadas proteínas de membrana que les confieren distintas propiedades y funciones, como la transducción de señales, la angiogénesis, etc. Por todo ello, se piensa que la bicapa lipídica dista mucho de ser una estructura estática.

Existe más similitud en la porción lipídica de la membrana de los diversos tipos de células que en la porción proteica. Lo que hace a una membrana celular diferente de otra son las diversas proteínas específicas que están asociadas con ella. Hay muchas proteínas diferentes incluidas en la membrana: unas aparecen como unidades globulares adheridas bien a la superficie interna o bien a la externa de la membrana celular y otras la atraviesan completamente. Las proteínas son las responsables de una gran parte de las funciones especializadas de la membrana plasmática. Existen distintos tipos de proteínas, que pueden actuar como:

- Elementos estructurales de la membrana.
- Receptores para las hormonas y otros mensajeros químicos.
- Transportadores de nutrientes e iones a través de la membrana.
- Enzimas catalizadoras de reacciones en la superficie de la membrana.
- Marcadores celulares que pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario.

Algunas de ellas pueden llevar a cabo más de una de estas funciones, es decir, pueden ser a la vez receptor, enzima y bomba iónica. La mayoría de ellas también poseen regiones hidrófobas e hidrófilas, lo cual les permite interaccionar con las partes apolares de las moléculas lipídicas dentro de la misma membrana, pero también con las moléculas de agua del interior y del exterior de la célula. Según su asociación con la bicapa lipídica, las proteínas pueden ser:

- *Proteínas integrales o intrínsecas*: se encuentran firmemente ancladas en la bicapa lipídica, embebidas parcial o totalmente en ella, estas últimas se denominan *proteínas transmembrana*, se extienden de un lado a otro de la membrana haciendo protrusión por ambas caras y son las más numerosas. Las proteínas integrales transmembrana pueden ser receptores activados por ligando para hormonas y neurotransmisores o proteínas de transporte que se unen a una determinada sustancia y hacen que se mueva de un lado a otro de la membrana, como la Na^+-K^+ ATPasa. Además pueden formar parte de poros o canales iónicos, a través de los cuales las pequeñas moléculas solubles en agua y los iones pueden cruzar la membrana, suponiendo una vía de paso para aquellas moléculas incapaces de traspasar la porción lipídica de la membrana. Y también estas proteínas transmembrana pueden ser moléculas de adhesión celular y proteínas de unión a GTP (proteínas G).
- *Proteínas periféricas o extrínsecas*: no se encuentran embebidas en la capa lipídica sino que son como apéndices de la superficie externa o interna de la membrana y están unidas débilmente con los fosfolípidos o con proteínas integrales ligadas más íntimamente con la membrana. Entre este tipo de proteínas las hay que desarrollan una función enzimática, mientras que otras se encuentran implicadas en funciones mecánicas como, por ejemplo, cambios en la morfología celular, que acontecen durante los procesos de división celular. De la mayoría de las proteínas, como de algunos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lípidos, emergen grupos de carbohidratos que lindan con el espacio extracelular formando el glucocálix, cuyas principales funciones son dar soporte a la membrana y el reconocimiento celular colaborando en la identificación de las señales químicas de la célula.

Las moléculas individuales de lípidos se mueven con libertad lateralmente dentro de la membrana, aunque su interacción polar-apolar evita que se trasladen de una capa lipídica a la otra. Las proteínas pueden seguir un movimiento lateral parecido, el cual no es aleatorio, sino que está regulado por mecanismos intracelulares relacionados con los microfilamentos y microtúbulos. Sin embargo, en algunos casos, las proteínas están firmemente sujetas a ciertas estructuras intracelulares y sus movimientos se encuentran mucho más restringidos.

La estructura fluida y dinámica de la membrana plasmática la permite actuar como una formidable barrera selectiva estableciendo grandes diferencias entre la concentración de sustancias en el interior de la célula y su concentración en el líquido extracelular. La existencia de tales gradientes de concentración conduce a pensar que la membrana regula meticulosamente el medio intracelular al que conduce a una actividad sintética y metabólica celular altamente equilibrada.

MECANISMOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA CELULAR

La célula se encuentra bañada constantemente por un líquido denominado intersticial o extracelular que procede de la sangre y está compuesto por aminoácidos, hidratos de carbono, ácidos grasos, vitaminas, hormonas y neurotransmisores, sales y productos de desecho. La célula debe ser capaz de captar las cantidades específicas de todas aquellas sustancias que necesite en el momento adecuado y rechazar el resto.

La membrana celular es una barrera selectiva, es decir, muestra una permeabilidad diferencial, por lo que permite el paso de algunas sustancias mientras que excluye el de otras. Cuando las sustancias atraviesan la membrana plasmática sin ningún gasto de energía por parte de la célula, se dice que han seguido un proceso de *transporte pasivo*. Cuando la célula debe suministrar la energía metabólica (ATP) necesaria para que las sustancias sean conducidas al otro lado de la membrana, el proceso seguido se denomina *transporte activo*.

Procesos pasivos

La mayoría de los procesos de transporte pasivos dependen del proceso de difusión, que supone la tendencia de una molécula o ion para distribuirse uniformemente por todo el volumen disponible. Recordemos que todas las moléculas poseen energía cinética y están en constante movimiento. El efecto general de este movimiento errático es que las moléculas se mueven desde zonas donde existe una mayor concentración hacia zonas donde su concentración es menor; por ello decimos que las moléculas difunden a favor de gradiente de concentración o gradiente químico (C_1-C_2). A mayor diferencia de concentración entre dos zonas, más rápida será la difusión neta de las partículas. Según la *ley de Fick*, la magnitud de la difusión (*J*) de la mayor parte de los solutos a través de una barrera, depende además del coeficiente de permeabilidad (*P*) y del área a través de la que sucede la difusión (*A*):

$$J = P \cdot A \cdot (C_1 - C_2) \qquad (1)$$

Como la fuerza responsable de la difusión es la energía cinética de las propias moléculas, el grado de difusión también se encuentra influido por el tamaño de las mismas y por la temperatura, de modo que cuanto más pequeñas sean las moléculas y mayor sea la temperatura a la que se encuentran, más rápida será la difusión.

La membrana plasmática representa una barrera física, de modo que una molécula podrá difundirse pasivamente a través de ella siempre y cuando sea liposoluble, no esté cargada eléctricamente o sea muy pequeña, mecanismo conocido como *difusión simple*, o bien sea ayudada por una molécula transportadora, lo que se denomina *difusión facilitada*.

Difusión simple

Las sustancias que son apolares y liposolubles, como O_2 y N_2, se mueven fácilmente al poder atravesar directamente la bicapa lipídica de la membrana plasmática (figura 3.5A). Las moléculas polares pequeñas no cargadas, como CO_2 y urea, también se difunden con rapidez a través de la membrana. El oxígeno, al estar siempre en mayor concentración en la sangre que en las células, se mueve continuamente hacia el interior de las mismas, mientras que el dióxido de carbono, con una mayor concentración intracelular, se mueve desde las células hacia la sangre. Las moléculas polares grandes y sin carga, como la glucosa, difunden con mucha lentitud. Las partículas polares y cargadas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

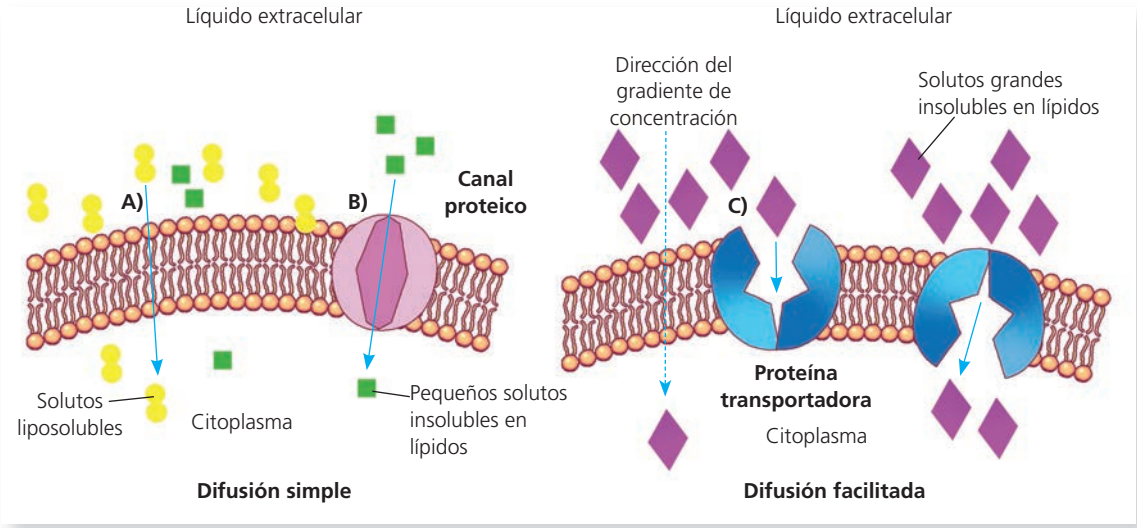


Figura 3.5 Procesos de transporte pasivos a través de la membrana plasmática. **A)** Difusión simple: las moléculas liposolubles difunden directamente a través de la bicapa lipídica. **B)** Difusión simple: las pequeñas partículas polares o cargadas eléctricamente (moléculas de agua o pequeños iones) difunden a través de canales proteicos de la membrana. **C)** Difusión facilitada: las grandes moléculas insolubles en lípidos atraviesan la membrana uniéndose a un transportador proteico de la misma.

eléctricamente, como los iones, que son insolubles en la bicapa lipídica, pueden difundirse a través de la membrana si tienen el tamaño adecuado para pasar por los poros hidrofílicos de los canales proteicos (figura 3.5B). Existen dos tipos principales de canales iónicos:

Los *pasivos*, que siempre se encuentran abiertos, son elementos clave en la determinación del potencial de membrana en reposo y en la integración sináptica, como veremos más adelante.

Los *activos,* que poseen compuertas que se abren o cierran en respuesta a señales químicas, como son los neurotransmisores sinápticos o mensajeros intracelulares *(canales dependientes de un ligando),* señales eléctricas, como cualquier variación en el potencial de membrana (*canales dependientes de voltaje*), o incluso a estímulos físicos, como la distensión mecánica de la membrana en las células receptoras (canales mecanosensibles). Los canales activos son los responsables de la generación del potencial de acción, potenciales sinápticos y de receptor. La mayoría de los canales activos están cerrados cuando la membrana se encuentra en reposo.

Los canales iónicos, ya sean activos o pasivos, también se caracterizan por su selectividad en función del tamaño (no suelen ser mayores de 0,8 nm), forma y carga eléctrica de la partícula que vaya a atravesarlos; se comportan como si tuviesen un filtro selectivo que permite que una especie iónica, generalmente Na^+, K^+, Cl^- o Ca^{2+}, pueda atravesarlos. En el otro extremo, existen canales no selectivos que permiten el paso de todos los cationes o aniones, o un grupo de ellos. También puede ser que exista más de un canal específico para un mismo ion; por ejemplo, existen canales de K^+ pasivos, responsables del flujo de este ion en condiciones de reposo y canales de K^+ activos que contribuyen a la repolarización del potencial de acción.

El *principio de neutralidad eléctrica* requiere que la suma de los aniones (partículas cargadas negativamente) sea igual a la suma de los cationes (partículas cargadas positivamente) en cada lado de la membrana. Además, cuando existe un ion no difusible a un lado de la membrana, los iones difusibles se distribuyen de modo que, al alcanzar el estado de equilibrio, sus relaciones de concentración en el interior y en el exterior de la célula sean iguales (*Equilibrio de Donnan*).

El proceso de difusión de un solvente, como el agua, a través de una membrana selectivamente permeable, como es la membrana plasmática, se denomina ósmosis. Los procesos de ósmosis tienen lugar cuando existe una diferencia de concentración de un soluto a ambos lados de la membrana, al cual es impermeable la membrana. Las moléculas de agua se moverán hacia la zona de mayor concentración de soluto. El agua es una molécula altamente polar, por lo tanto, su paso a través de la bicapa lipídica estaría muy restringido si no fuera por la existencia de acuaporinas en la membrana. Las acuaporinas o canales de agua son proteínas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

transmembrana especializadas que constituyen la principal vía de entrada y salida de agua de la célula. Hasta el momento se han descrito 13 acuaporinas. Se puede regular la cantidad de agua que puede salir o entrar en la célula a través de ellas, modificando su número o cambiando su permeabilidad.

Difusión facilitada

Ciertas moléculas, como la glucosa, son insolubles en lípidos y además son demasiado grandes para cruzar la membrana plasmática a través de sus poros. Sin embargo, son capaces de moverse de un lado a otro de la membrana rápidamente gracias a un proceso de transporte pasivo denominado *difusión facilitada*, que consiste básicamente en su combinación con proteínas liposolubles, las cuales actúan como transportadores localizados en la membrana plasmática y liberan estas partículas en el citoplasma de la célula; es decir, el transportador facilita la difusión de la sustancia al otro lado de la membrana (figura 3.5C).

Como la difusión simple, la difusión facilitada se produce a favor de gradiente de potencial electroquímico; por tanto, no requiere aporte de energía metabólica. Sin embargo, al ser un mecanismo que utiliza un transportador muestra como características estereospecificidad, saturación y competición.

Un buen ejemplo de difusión facilitada es el transporte de D-glucosa por el transportador GLUT4. El transportador para la glucosa se combina específicamente con ella como se une una enzima a su sustrato específico; sin embargo, el estereoisómero no fisiológico (la L-glucosa) no es reconocido por el portador. La D-glucosa, tras la unión con su transportador, es conducida a favor de su gradiente de concentración y siempre que los transportadores no se saturen, puesto que depende del número de transportadores presentes en la membrana. Normalmente la glucosa se encuentra en mayor concentración en la sangre que en la célula, donde es utilizada rápidamente para sintetizar ATP; por tanto, el transporte de glucosa es unidireccional. Otros monosacáridos como la D-galactosa se unen al mismo transportador inhibiendo competitivamente el transporte de glucosa. Si tenemos en cuenta la necesidad vital de oxígeno, agua y glucosa para mantener la homeostasis celular, podemos deducir la importancia de los transportes pasivos ya que representan un tremendo ahorro de energía para la célula.

Procesos activos

Las sustancias que se mueven a través de la membrana por un medio activo lo hacen así porque no son capaces de pasar en la dirección necesaria por ningún tipo de proceso pasivo. La razón podemos encontrarla en su excesivo tamaño para atravesar los poros, en la imposibilidad de disolverse en el medio lipídico de la membrana, o también puede ser que se vean obligadas por alguna circunstancia especial a moverse en contra de gradiente de concentración. Entre las sustancias que se transportan activamente a través de las membranas celulares se encuentran los iones de sodio, potasio, calcio, cloruro, hierro, hidrógeno, yoduro y urato, y algunos carbohidratos y aminoácidos. Existen varios tipos de mecanismos de transporte activo: el transporte activo primario y secundario y el transporte en masa.

Transporte activo primario

Es parecido a la difusión facilitada, en el sentido de que ambos procesos requieren proteínas transportadoras de membrana que se combinan específica y reversiblemente con la sustancia transportada. Sin embargo, la difusión facilitada siempre se desarrolla a favor de los gradientes de concentración ya que la fuerza responsable es la energía cinética, mientras que los transportadores proteicos o bombas de soluto que median el transporte activo lo hacen en contra de los gradientes de concentración de los solutos. Para realizar esta labor, las células utilizan la energía del ATP suministrada por el metabolismo celular. Se piensa que el transportador proteico una vez energizado cambia su conformación, de modo que mueve el soluto unido a él cruzándole la membrana.

El transporte activo permite que las células capten nutrientes que son incapaces de pasar por otros medios; por ejemplo, los aminoácidos, que son insolubles en la bicapa lipídica. Como las células tienden a acumular aminoácidos activamente, estos nutrientes deben ser transportados al interior de la célula en la mayoría de las ocasiones en contra de gradiente de concentración. La capacidad de las células para mantener un almacenamiento interno de iones diferente al del líquido extracelular también refleja el trabajo de un transporte activo como la bomba Na^+-K^+ de la membrana celular (figura 3.6). La célula contiene concentraciones relativamente altas de K^+ y bajas de Na^+, si se comparan con las del líquido extracelular. Como hemos mencionado antes, los iones de sodio y potasio pueden difundir lentamente a través de la membrana cuando sus canales específicos se encuentran abiertos. Los movimientos rápidos de estos iones (Na^+ hacia el interior, K^+ hacia el exterior) tienen lugar cuando una célula excitable es estimulada. Una vez en el interior de la célula, el sodio muestra poca tendencia

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

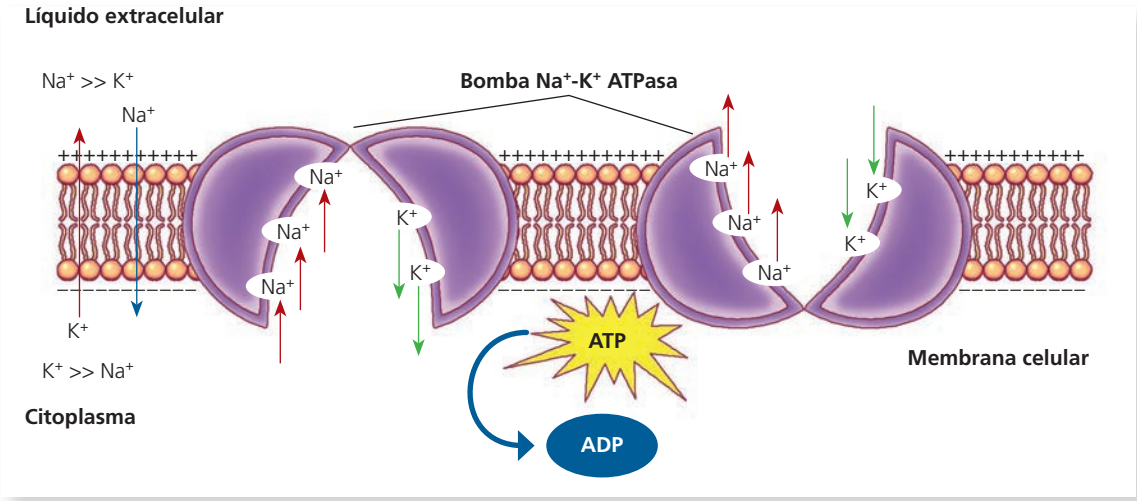


Figura 3.6 Transporte activo de Na^+ y K^+ (en proporción 3:2) por la bomba de sodio-potasio ATPasa. En la parte izquierda del dibujo queda reflejada la difusión pasiva de iones en la membrana celular, mayor para el K^+ que para el Na^+. Ambos procesos determinan el desequilibrio iónico del potencial de membrana.

para difundir en dirección contraria, ya que su concentración en el interior celular es mucho más baja que en el líquido intersticial. Lo mismo, pero al contrario, sucede con el potasio: una vez fuera de la célula, tiende a permanecer allí más que a volver a la célula, donde su concentración es mayor. Por eso es necesario el transporte activo de la Na^+-K^+ ATPasa (bomba de Na^+-K^+) que consiste en bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ dentro.

La proteína transportadora de la bomba de sodio es en realidad un complejo formado por tres subunidades α, β y γ. Existen cuatro isoformas de la subunidad α y tres de la subunidad β. La subunidad α es la funcional porque hidroliza el ATP, contiene sitios para la unión de Na^+, K^+ y ATP y es la responsable de traslocarlos al otro lado de la membrana. Sin embargo, la subunidad α no puede funcionar sin la subunidad β porque esta es la responsable de colocar a la α en la membrana y modula la afinidad de la Na^+-K^+ ATPasa por el Na^+ y el K^+. Asimismo la subunidad γ es una pequeña proteína que influye en la modulación de la afinidad de la Na^+-K^+ ATPasa por el Na^+, el K^+ y el ATP. El funcionamiento de la bomba se basa en que la subunidad α presenta tres lugares de unión para los iones de sodio en la parte de la proteína que invade el interior de la célula, mientras que en la parte que se prolonga hacia el exterior de la célula posee dos lugares de unión para los iones de potasio. Además, la zona interna de esta misma proteína, cerca de los receptores para el sodio, presenta actividad ATPasa. De modo que, cuando los iones Na^+ y K^+ se unen a sus lugares específicos, se activa la función ATPasa, degradándose el ATP a ADP y liberando un enlace de fosfato de alta energía. Esta energía produce un cambio de conformación de la proteína transportadora, que impulsa 3 iones de sodio hacia el exterior y 2 de potasio hacia el interior. Por tanto, existe un movimiento neto de una carga positiva hacia el exterior de la célula con cada ciclo de la bomba; así se crea positividad fuera de la célula y negatividad en su interior. La bomba es pues *electrógena*, ya que induce una corriente eléctrica a través de la membrana, hacia fuera de la célula y hace más negativo el potencial de membrana, requisito básico en las células excitables para transmitir señales nerviosas y musculares.

Esta misma bomba es esencial para controlar el volumen celular. En el interior de la célula hay grandes cantidades de proteínas y otras moléculas orgánicas que no pueden salir. La mayor parte de ellas con carga negativa, que atraen grandes cantidades de moléculas e iones positivos (K^+, Na^+ y otros) que a su vez inducirían ósmosis de agua hacia el interior de la célula, la célula se hincharía hasta explotar. Sin embargo, como resultado del funcionamiento de la bomba de Na^+-K^+ hay una pérdida neta de iones hacia el exterior, lo que inicia también la ósmosis de agua hacia el exterior de la célula.

Otro ejemplo de transporte activo primario es el llevado a cabo por la Ca^{2+} ATPasa o bomba de calcio cuya función es mantener baja la concentración intracelular de calcio contra un gradiente electroquímico. Si se trata de una bomba de membrana plasmática extraerá calcio de la célula hacia el espacio extracelular, extrae un ion Ca^{2+} por cada ATP hidrolizado y si se trata de una bomba del retículo sarcoplásmico o endoplásmico (SERCA) "secuestra"

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

dos iones de Ca^{2+} hacia el interior de los depósitos por cada ATP hidrolizado.

Transporte activo secundario

También se incluyen como transporte activo los procesos de cotransporte y contratransporte. Estos mecanismos necesitan del establecimiento previo de un gradiente de concentración. En el caso del cotransporte, por ejemplo, del sodio con glucosa, la energía de difusión que supone la separación de dos medios con diferentes concentraciones de Na^+ es aprovechada para mover la glucosa junto con el Na^+ hacia el interior de la célula. Para ello es necesaria la participación de una proteína transportadora más de la membrana, con un lugar de unión para el sodio y otro para la glucosa. Una vez que se han fijado ambos, se produce un cambio de conformación de la proteína y la energía del movimiento del Na^+ produce el desplazamiento de la glucosa hacia el interior. Existen otros cotransportes importantes, como el de sodio con aminoácidos, Na^+-K^+-Cl^- y K^+-Cl^-.

Mientras que el cotransporte es una forma de transporte activo secundario en la que todos los solutos son transportados en la misma dirección a través de la membrana celular, en el contratransporte los solutos se mueven en direcciones opuestas. El contratransporte se caracteriza porque la sustancia a transportar es intracelular. Por ejemplo, el contratransporte de sodio por calcio, siendo este último la molécula a cotransportar. El sodio se une a una proteína transportadora en la superficie externa de la membrana, mientras que el calcio lo hace a su lugar de unión de la proteína pero por el lado interno de la membrana. Tras fijarse ambas sustancias, se produce un cambio de conformación y la energía derivada del gradiente de concentración para el sodio produce el desplazamiento del sodio hacia el interior y del calcio hacia el exterior. Este intercambio Ca^{2+}- Na^+ junto a la Ca^{2+}ATPasa mantienen la concentración intracelular de Ca^{2+} en valores muy bajos ($\approx 10^{-7}$molar).

Transporte en masa

Es el mecanismo utilizado por las grandes partículas y macromoléculas para atravesar la membrana plasmática y como las bombas, necesita energía que proviene del ATP. También se conocen diferentes tipos de transporte en masa (figura 3.7):

Exocitosis: proceso por el cual las sustancias son trasladadas desde el interior celular al espacio extracelular. La sustancia es envuelta dentro de una vesícula membranosa o secretora, la cual emigra

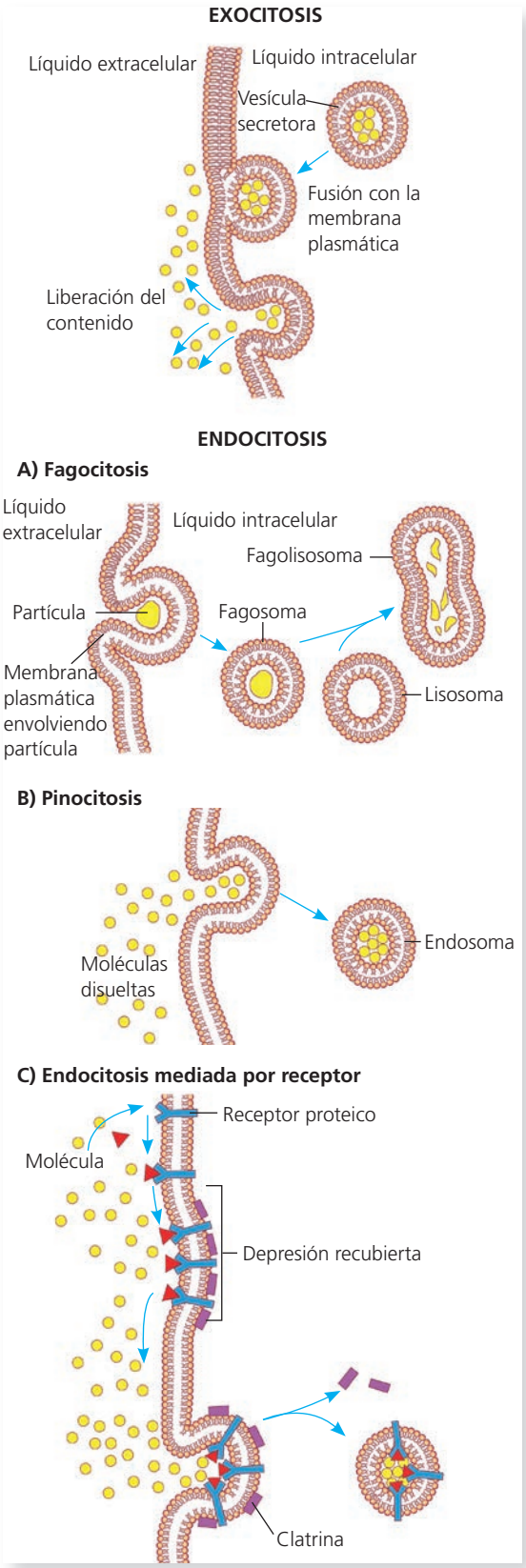


Figura 3.7 Mecanismos de transporte en masa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

hacia la membrana plasmática y se funde con ella; entonces la zona de fusión se rompe, vaciando su contenido hacia el exterior de la célula. De este modo se produce la liberación de neurotransmisores, la secreción de hormonas, la secreción de moco y, en algunos casos, la expulsión de material de desecho.

Endocitosis: mecanismo por el que las sustancias son trasladadas desde el exterior hacia el interior de la célula. Para ello la membrana celular envuelve la sustancia progresivamente hasta formar un saco membranoso que a continuación se desprende de la membrana plasmática quedando en el interior de la célula donde es digerido. Existen tres tipos reconocidos de endocitosis: fagocitosis, pinocitosis y endocitosis mediada por receptor.

- **Fagocitosis:** parte de la membrana plasmática y del citoplasma se expanden y rodean la partícula hasta formar el fagosoma, que posteriormente se independiza de la membrana y pasa a fundirse con los lisosomas citoplasmáticos formando el fagolisosoma, en cuyo interior existe una gran carga enzimática que digiere el contenido fagocítico.
- **Pinocitosis:** se lleva a cabo por invaginación de la membrana plasmática y posterior unión de sus extremos, dando lugar a la vesícula pinocítica o endosoma, que encierra una pequeña porción de líquido intersticial con los correspondientes solutos disueltos.
- **Endocitosis mediada por receptor:** este proceso, aun siendo similar al de pinocitosis, es muy selectivo. Los receptores que activan el proceso son proteínas de la membrana plasmática que se unen solo a determinadas moléculas. Tanto los receptores como las sustancias unidas a ellos pasan al interior, formando una pequeña vesícula. La endocitosis mediada por clatrina es el principal mecanismo de internalización de macromoléculas y componentes de la membrana plasmática. Por ejemplo, la clatrina es una proteína que forma el recubrimiento de las microcavidades o depresiones de las membranas celulares donde se sitúan receptores de lipoproteínas.

POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO

La membrana plasmática separa dos compartimientos, el intracelular y el extracelular, isotónicos y eléctricamente neutros si se tratan individualmente, pero con diferencias entre sus respectivas composiciones electrolíticas si se compara uno con otro. En el medio extracelular, los iones predominantes son el Na^+ y el Cl^-, siendo pobre en K^+, mientras que en el citoplasma, abunda el K^+ entre los cationes y entre los aniones, el fosfato y moléculas orgánicas que incluyen proteínas no difusibles, siendo pobre en Na^+ y Cl^- (tabla 3.2).

La neurona, como el resto de las células del organismo, muestra una separación de cargas eléctricas a ambos lados de su membrana, lo cual supone una energía potencial eléctrica o voltaje denominado potencial de membrana.

Tabla 3.2 Distribución intra y extracelular de los principales iones a ambos lados de la membrana plasmática en dos preparaciones diferentes y potencial de equilibrio de cada uno de los iones difusibles. A^- = aniones orgánicos.

Ion	Citoplasma (mM)	Líquido extracelular (mM)	Potencial de Nernst (mV)
Axón gigante del calamar			
K^+	400	20	-75
Na^+	50	440	+55
Cl^-	52	560	-60
A^-	385	---	---
Célula típica de mamífero			
K^+	125	5	-81
Na^+	12	120	+58
Cl^-	5	125	-81
A^-	108	---	---

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La membrana celular es capaz de mantener la separación de cargas ya que actúa como una barrera relativamente impermeable a la difusión de iones, o dicho de otra manera, muestra una permeabilidad selectiva a las partículas cargadas eléctricamente.

El potencial de membrana se pone de manifiesto al insertar en el citoplasma celular un microelectrodo, o sea, una micropipeta de vidrio con un extremo de menos de 1 µm para no dañar la membrana de la célula, rellena de una solución conductora y conectada eléctricamente a un amplificador (figura 3.8).

El electrodo de referencia se coloca en el espacio extracelular, no siendo determinante en este caso ni su tamaño ni su forma. La señal de los dos electrodos es conducida, a través de un amplificador, a un osciloscopio que muestra la amplitud del potencial de membrana en voltios como una deflexión vertical de un haz de luz en la pantalla de un tubo de rayos catódicos. Convencionalmente se considera el potencial extracelular igual a cero. En las diferentes células nerviosas en estado de reposo, el potencial de membrana puede variar de –60 a –100 milivoltios (mV); el signo negativo indica que el interior celular es negativo comparado con el exterior.

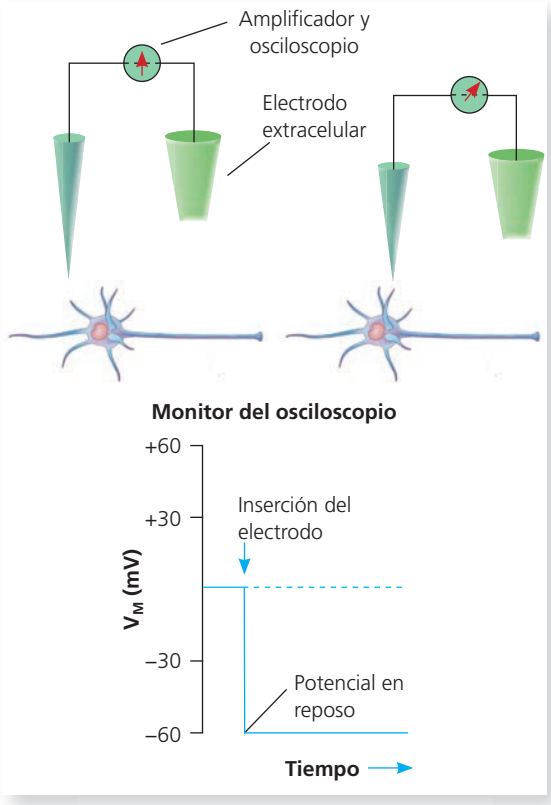


Figura 3.8 Registro experimental del potencial de membrana en reposo. Cambio de voltaje al insertar uno de los microelectrodos en el citoplasma celular.

Sin embargo, cuando colocamos ambos microelectrodos en el líquido extracelular o ambos en el citoplasma, no se registra diferencia de potencial, lo cual nos confirma que tanto un medio como otro, individualmente, son eléctricamente neutros.

Mientras que el término *potencial en reposo* (V_R) se refiere al potencial a través de la célula cuando esta no sufre ningún tipo de perturbación, la denominación más general de *potencial de membrana* (V_M) se refiere al potencial a través de la membrana en cualquier momento, en reposo o durante los distintos tipos de activación y se define como

$$V_M = V_i - V_e \qquad (2)$$

donde V_i es el potencial en el interior de la célula y V_e el potencial en el exterior.

Como veremos más adelante, todas las señales emitidas por la neurona resultarán de variaciones en el potencial de membrana en reposo. Ya que la célula en reposo se encuentra eléctricamente polarizada, cuando se reduce la diferencia de cargas a ambos lados de la membrana, haciéndose su potencial de membrana menos negativo, se dice que sufre una *despolarización*. La despolarización incrementa la capacidad de una célula para generar un potencial de acción, es decir un impulso nervioso, considerándose por ello que es una señal de carácter estimulante. Cuando aumenta la diferencia de cargas a través de la membrana, haciéndose su potencial más negativo, se dice que sufre una *hiperpolarización*. La hiperpolarización disminuye la capacidad de una célula para generar un potencial de acción, siendo por tanto, una señal inhibitoria (figura 3.9).

Origen del potencial en reposo

La medida del potencial de membrana en reposo con electrodos intracelulares y los estudios de flujo iónico utilizando marcadores radioactivos indican que las neuronas son permeables, en mayor o menor medida, al Na^+, al Cl^-, así como al K^+. De los principales tipos de iones presentes en el interior celular, solo los grandes aniones orgánicos, como los aminoácidos y las proteínas, no son difusibles o penetrantes, lo cual nos conduce a pensar que el potencial de membrana en reposo estaría determinado en principio por los movimientos de Na^+, Cl^- y K^+. Sin embargo, la membrana celular de la mayoría de las neuronas es mucho más permeable al potasio que al sodio, unas 100 veces más. Con relación al Cl^-, su permeabilidad es relativamente alta, pero en general su distribución suele ser pasi-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

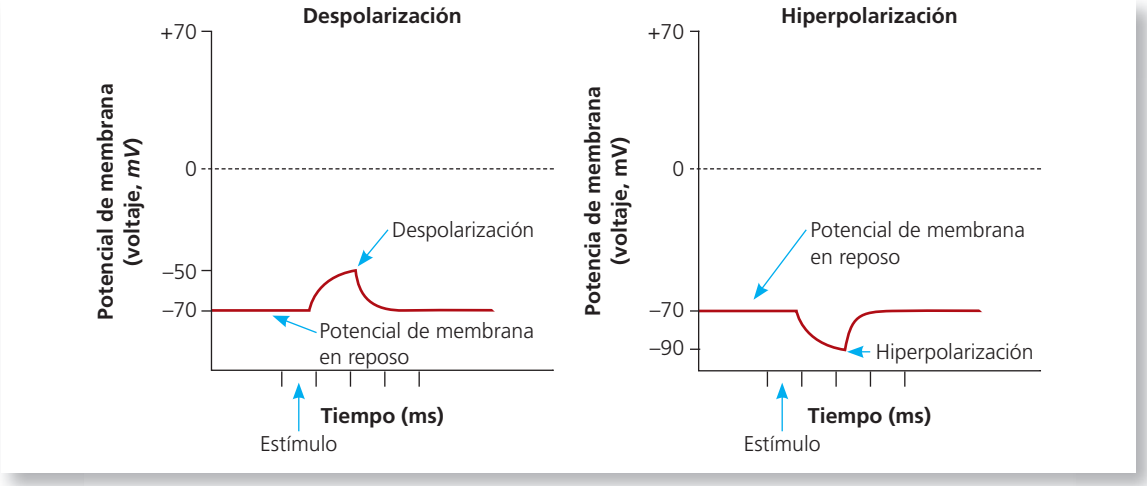


Figura 3.9 Despolarización e hiperpolarización del potencial de membrana en reposo. En la despolarización, el potencial de membrana se dirige hacia 0 mV, el interior celular se vuelve menos negativo. En la hiperpolarización, el valor del potencial de membrana aumenta, el interior se vuelve más negativo.

va y se encuentra en equilibrio electroquímico, por lo que a efectos de generar potencial puede ser ignorado. Así pues, el potencial de membrana en reposo está determinado por los gradientes eléctricos y de concentración del sodio y del potasio y por la diferente permeabilidad de la membrana hacia estos iones.

En condiciones de reposo los iones K^+ fluyen a través de sus canales pasivos y lo van a hacer desde el citoplasma, donde hay una mayor concentración, hacia el líquido extracelular, es decir, a favor de su gradiente de concentración o gradiente químico (figura 3.6). La salida de K^+ supone un aumento de la negatividad en el interior de la célula, ya que los aniones intracelulares no son permeables y quedan atrapados en el citoplasma. Por tanto, se produce la interacción de dos tipos de fuerzas opuestas entre sí: gradiente químico que tiende a empujar el K^+ fuera de la célula y la fuerza debida a la separación de cargas que produce una diferencia de potencial, el gradiente eléctrico, que tiende a devolver el K^+ al interior de la célula, ya que el exterior de la membrana celular es positivo en relación con el interior.

Aunque se desarrolla una atracción electrostática entre el K^+ externo y los aniones internos, no se produce un movimiento neto de K^+ hacia el interior celular porque el gradiente de concentración de K^+ es importante y continúa conduciendo K^+ hacia el exterior de la célula, lo cual se traduce en un aumento de la diferencia de potencial a través de la membrana hasta que alcanza un valor que tiene un efecto sobre el K^+ igual y opuesto al efecto del gradiente de concentración. En este momento el K^+ se encuentra en equilibrio a ambos lados de la membrana y al valor del potencial de membrana en estas condiciones se le conoce como *potencial de equilibrio*. En una célula cuya membrana sea únicamente permeable al K^+, como es el caso de las células gliales, este potencial de equilibrio (E_K) es igual al potencial de membrana en reposo, V_R.

El sodio se encuentra fuertemente atraído tanto por la negatividad del interior de la célula como por el gradiente de concentración; es decir, tanto el gradiente eléctrico como el químico empujan al sodio hacia el interior. No obstante, la membrana plasmática en condiciones de reposo es solo débilmente permeable a este ion, así que la entrada de Na^+ es menor que la salida de K^+ (figura 3.6). El resultado neto de esta difusión desigual de Na^+-K^+ a través de la membrana es un ligero exceso de iones negativos en el interior celular con respecto al exterior, que establece el potencial de membrana.

La membrana constituye una barrera física tan delgada que no evita la atracción electrostática entre el exceso de cationes en el exterior y el de aniones en el interior, de modo que se van a distribuir de forma característica generando una fina nube de cargas a cada lado de la membrana (figura 3.10).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

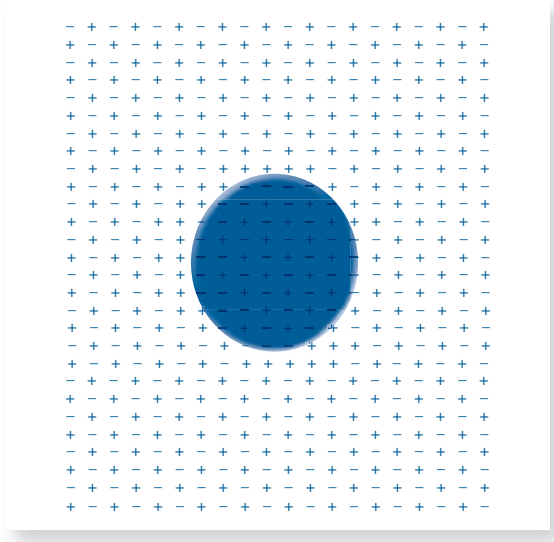


Figura 3.10 Distribución de las cargas eléctricas en ambos lados de la membrana de una célula en reposo. El exceso de cargas positivas en el exterior es atraído por el exceso de cargas negativas en el interior.

DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL DE EQUILIBRIO O POTENCIAL DE NERNST

La valoración cuantitativa del potencial de equilibrio para un determinado ion puede realizarse gracias a la ecuación desarrollada por el físico-químico alemán Walter Nernst en 1888. La ecuación de Nernst se aplica con objeto de encontrar el potencial de equilibrio en un momento dado de cualquier ion que esté presente a ambos lados de una membrana permeable a ese ion. El potencial de equilibrio de un ion X, según la ecuación de Nernst sería

$$E_X = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[X]e}{[X]i} \qquad (3)$$

En esta ecuación E_X es el valor del potencial de membrana en el cual el ion X se encuentra en equilibrio electroquímico, R es la constante general de los gases, T es la temperatura absoluta, Z es la valencia del ion en cuestión, F es la constante de Faraday y [X]e y [X]i las concentraciones de X en el exterior y en el interior de la célula respectivamente. Si convertimos los logaritmos naturales (ln) en logaritmos en base 10 y consideramos T = 25 °C, pasando por tanto RT/F a ser una constante, obtenemos una versión simplificada de la ecuación anterior

$$E_X = \frac{58 \text{ mV}}{Z} \log \frac{[X]e}{[X]i} \qquad (4)$$

En el caso del K^+, al sustituir los valores de las concentraciones de K^+ expresados en la tabla 3.2, tenemos

$$E_K = 58 \text{ mV} \log \frac{20}{400} = -75 \text{ mV}$$

Comparando el valor de E_K obtenido en la ecuación de Nernst con la medida experimental del potencial de membrana en reposo, se demostró que para la mayoría de las neuronas los datos empíricos se desviaban de la curva teórica justamente en los valores más inferiores de $[K^+]_e$ (figura 3.11). Esto sugiere que las neuronas son permeables a más de una especie iónica, no solo al K^+. En contraste, en las células gliales el ajuste de las curvas con los valores teóricos y los observados experimentalmente es mucho más adecuado, estando ambos en concordancia incluso a la altura de los valores más bajos de $[K^+]_e$. En las células gliales, por lo tanto, el potencial de membrana en reposo se determina únicamente por el gradiente de concentración de K^+, siendo $V_R = E_K$.

De la misma manera el potencial de equilibrio para el Na^+, calculado a partir de la ecuación de Nernst es

$$E_{Na} = 58 \text{ mV} \log \frac{440}{50} = +55 \text{ mV}$$

Así, en una célula con un potencial de membrana en reposo de –75 mV, el Na^+ se aleja 130 mV del equilibrio, lo que supone una importante fuerza electrostática que es aprovechada para conducir el Na^+ a través de sus canales pasivos. La entrada de Na^+, conducida por ambos gradientes, el de concentración y el eléctrico, despolariza la célula, tendiendo a acercar V_M a E_{Na}. Sin embargo, ya que la membrana en reposo es solo ligeramente permeable al Na^+, V_M no se desvía mucho de E_K y nunca se aproxima de la misma manera a E_{Na}. La razón para ello es que cuanto más difiere V_M de E_K, mayor es la fuerza electroquímica neta que conduce al K^+ fuera de la célula y, consecuentemente, mayor es la salida de K^+. Con el tiempo, V_M alcanza un potencial de reposo en el cual el movimiento de salida de K^+ justamente se equilibra con el movimiento de entrada de Na^+. Este punto de equilibrio (–60 mV) es más positivo que E_K (–75 mV), pero todavía se encuentra muy distante de E_{Na} (+55 mV) (tabla 3.2). Todo ello nos indica que el ion más importante a la hora de determinar el potencial de membrana en reposo en las neuronas es el K^+.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

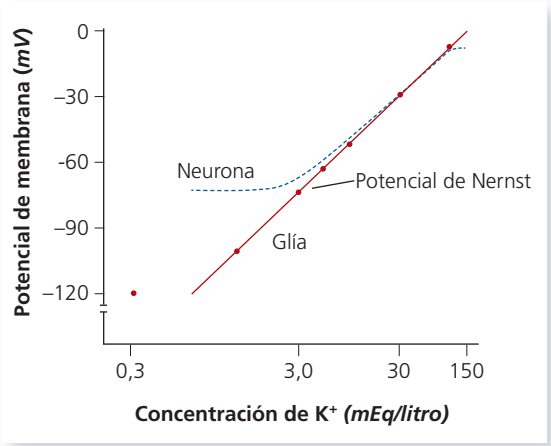


Figura 3.11 Relación entre el potencial de membrana y la concentración externa de K^+ (en escala logarítmica) en neuronas y glía.

DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA. ECUACIÓN DE GOLDMAN

Como acabamos de exponer, el potencial de membrana de una neurona en reposo con una alta P_K y P_{Cl} y una relativamente baja P_{Na} resulta ser de aproximadamente –60 mV. La permeabilidad de la membrana a una especie iónica depende del número de canales pasivos. Cuando el Na^+ y el K^+ alcanzan el valor del potencial en reposo, V_R no es igual ni a E_K ni a E_{Na}, sino que más bien se encuentran entre ambos. Como regla general, cuando V_M depende de dos o más iones, cada ion tendrá una influencia sobre V_M que se determina tanto por su concentración en el interior y en el exterior de la célula como por la permeabilidad de la membrana hacia cada ion. Esta relación viene dada cuantitativamente por la ecuación de Goldman.

$$V_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]e + P_{Na}[Na^+]e + P_{Cl}[Cl^-]i}{P_K[K^+]i + P_{Na}[Na^+]i + P_{Cl}[Cl^-]e} \quad (5)$$

Básicamente la ecuación de Goldman nos indica que cuanto mayor sea la concentración de un tipo de ion en particular y la permeabilidad de la membrana hacia él, mayor será su papel en la determinación del potencial de membrana. En el caso límite en el que la permeabilidad de la membrana hacia un tipo de ion sea excepcionalmente alta, la ecuación de Goldman se reduce a la ecuación de Nernst para aquel ion. Si, como ocurre en las células gliales, $P_K >> P_{Cl}$ y P_{Na}, la ecuación se convertiría en

$$V_M = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]e}{[K^+]i}$$

En 1949, Hodgkin y Katz aplicaron por primera vez la ecuación de Goldman al axón gigante del calamar. Midieron la variación de V_R al cambiar la concentración de Na^+, K^+ y Cl^-. Sus resultados demostraron que si V_R se mide antes y poco después de cambiar la concentración, las variaciones de $[K^+]_e$ producen un importante efecto sobre V_R, mientras que el cambio de $[Cl^-]_e$ y $[Na^+]_e$ apenas modifica el potencial de membrana en reposo.

Mantenimiento del potencial de membrana en reposo: participación de la bomba de sodio

Para que la célula tenga un valor de potencial de membrana en reposo estacionario, la separación de cargas a través de la membrana debe ser constante: el flujo de entrada de cargas debe estar en equilibrio con el flujo de salida. A pesar de la diferente permeabilidad de la membrana hacia el Na^+ y el K^+, los gradientes químicos no podrían ser mantenidos durante largo tiempo, pues llegaría un momento en que la filtración iónica igualaría las concentraciones a ambos lados de la membrana, disipándose los gradientes iónicos. Esta probabilidad no se convierte en un hecho gracias a la actuación de una enzima que es una proteína intrínseca de la membrana, denominada Na^+-K^+ ATPasa o simplemente bomba de sodio (figura 3.6). Cada bomba de sodio puede aprovechar la energía almacenada en el enlace fosfato del adenosintrifosfato (ATP) para extraer iones de sodio del interior celular mientras introduce potasio. La necesidad de energía es obvia, ya que la bomba mueve el Na^+ y el K^+ en contra de sus gradientes netos electroquímicos. La mayoría de las neuronas posee entre 100 y 200 bombas de sodio por micrómetro cuadrado de superficie de membrana.

El que la célula se encuentre en reposo no significa que no exista un movimiento de iones a través de su membrana, sino que los flujos activos (dirigidos por la bomba) y los pasivos (debidos a la difusión) se equilibran para el Na^+ y el K^+; así, el flujo *neto* de cada uno de estos dos iones es cero. Por tanto, en el potencial de membrana en reposo la célula se encuentra en un estado basal en el cual la energía metabólica, derivada de la hidrólisis del ATP, debe utilizarse para mantener los gradientes iónicos a ambos lados de la membrana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PROPIEDADES BIOELÉCTRICAS DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

La capacidad de la neurona para emitir señales está basada en tres hechos críticos localizados en su membrana: los canales iónicos, los gradientes de concentración de los iones más relevantes y el poder de la membrana para almacenar cargas eléctricas, hechos que analizaremos utilizando un modelo matemático sencillo derivado de los circuitos eléctricos: el *circuito equivalente* (figura 3.12).

En este modelo todas las propiedades funcionales importantes de la neurona: fuerza electromotriz, resistencia (conductancia) y capacitancia, se encuentran representadas por baterías, resistencias y condensadores, respectivamente, en un circuito eléctrico en paralelo.

Fuerza electromotriz

El K^+, que se encuentra en concentraciones más elevadas en el interior que en el exterior celular, tiende a difundir fuera de la célula a través de sus canales específicos abiertos o pasivos. Como hemos visto, la difusión conduce a una separación neta de cargas a través de la membrana. La diferencia de potencial resultante tiene un valor igual al potencial de Nernst para el K^+. Así pues, la combinación de estos dos sucesos: el gradiente de concentración de K^+ y la existencia de canales selectivamente permeables al K^+ determina una ligera separación de cargas a través del canal, que actúa como una fuente constante de potencial eléctrico, que se denomina *fuerza electromotriz* o, en nuestro caso, batería iónica. El potencial generado por esta batería es igual a E_K, el potencial de equilibrio para el potasio, el cual como hemos deducido anteriormente es aproximadamente de unos –75 mV.

Resistencia

Se encuentra determinada por el número de canales iónicos abiertos en la membrana. Como ya sabemos, los iones se disuelven mal en la bicapa lipídica de la membrana; de hecho, aunque existiera una gran diferencia de potencial, no se produciría prácticamente ningún flujo iónico a través de una membrana constituida exclusivamente por lípidos. Sin embargo, en la realidad, el aislamiento que supone la bicapa lipídica es "burlado" gracias a los miles de canales iónicos pasivos presentes en la membrana.

No obstante, los canales iónicos tienen diámetros tan estrechos que solo una pequeña cantidad de iones de todos los presentes puede transportar la carga a través del canal en cualquier momento. Además, la estrechez del canal hace que sea mucho más difícil que un determinado ion lo cruce, que lo haga un volumen equivalente de una solución libre de iones. Las colisiones fortuitas de los iones con las paredes del canal, cuando pasan a

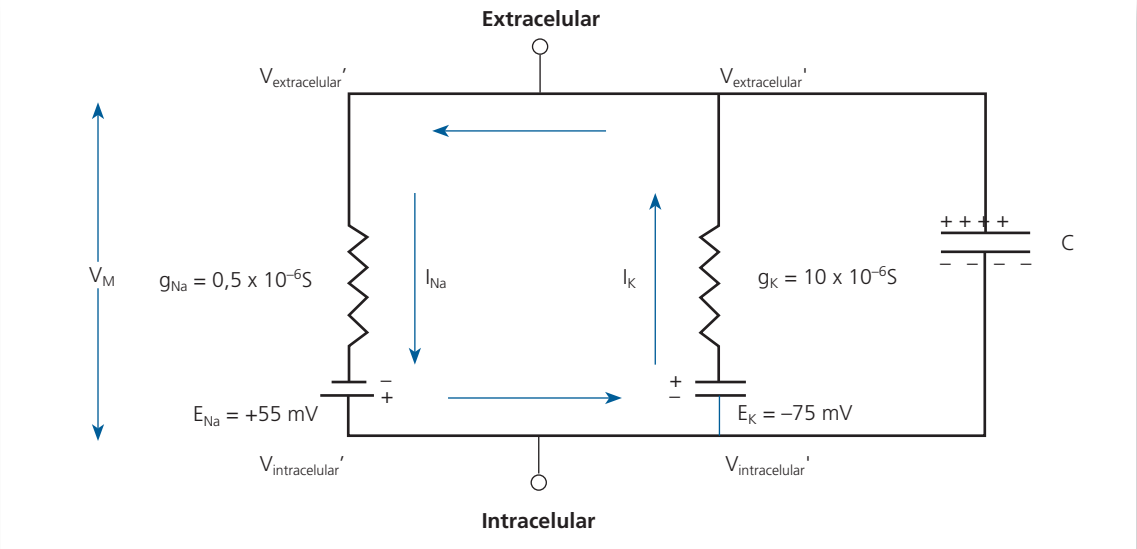


Figura 3.12 Circuito eléctrico equivalente representativo de una membrana plasmática permeable al sodio y al potasio; incluye un condensador (C) en paralelo con los canales iónicos. Los canales se representan mediante una batería (E) y una resistencia en serie [cuyo valor es inverso al de la conductancia (*g*)]. I_K es la corriente de K^+ y I_{Na} la de Na^+.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

través de ellos, producen una pérdida de energía. Cuanto mayor es el número de colisiones, mayor es la resistencia.

Cuando la permeabilidad de la membrana para los diferentes iones aumenta, la resistencia disminuye. Podemos decir que la resistencia de una membrana expresa la oposición ejercida por la totalidad de la membrana a que los iones se muevan a través de ella bajo la influencia de una diferencia de potencial.

Según la ley de Ohm, el voltaje *V* (en voltios) a través de un medio, en este caso la membrana, es proporcional a la intensidad de corriente *I* (en amperios) y a la resistencia *R* (en ohmios) de ese medio. Así,

$$V = I \times R \qquad (6)$$

o bien

$$R = \frac{V}{I}$$

Cuanto mayor sea la resistencia de una membrana, menor será el total de corriente que fluye por ella en respuesta a un voltaje particular.

El concepto de *resistencia específica* (R_M) tiene en cuenta además la superficie de la membrana, A (en cm^2), a través de la cual se produce el flujo iónico. La resistencia específica se calcula como

$$R_M = \frac{R}{A} \qquad (7)$$

La resistencia de la membrana es inversamente proporcional a su *conductancia*, g_M (en Siemens).

$$R_M = \frac{1}{g_M} \qquad (8)$$

Sustituyendo g_M en la ecuación 6,

$$V = I \times \frac{1}{g_M} \qquad (9)$$

y despejando g_M

$$g_M = \frac{I}{V} \qquad (10)$$

Lo cual nos indica que cuanto mayor sea la conductancia, mayor será la corriente iónica para una fuerza motriz determinada. La conductancia mide la capacidad de la membrana o del canal para transportar la corriente eléctrica. Lógicamente la conductancia está relacionada con la permeabilidad de la membrana; sin embargo, conductancia y permeabilidad no son sinónimos. La permeabilidad de una membrana para un ion determinado es una propiedad intrínseca de la misma y constituye una medida de la facilidad con la cual el ion pasa a través suyo. La permeabilidad depende solo de los tipos y el número de canales iónicos pasivos presentes en la membrana. La permeabilidad de una membrana hacia un ion determinado es constante, mientras que la conductancia iónica depende de la concentración de ese ion a uno u otro lado de la membrana. Así, por ejemplo, si una membrana se encuentra limitando dos compartimientos con una concentración de K^+ igual a cero, aunque la barrera sea muy permeable al K^+, es decir, exista un gran número de canales de K^+ abiertos, la conductancia será cero, ya que no existen iones de K^+ disponibles para atravesar la membrana en respuesta a una diferencia de potencial.

Capacitancia

Otra de las características eléctricas importantes de la membrana plasmática es la capacitancia que es la propiedad de un no conductor eléctrico, un aislante, que permite el almacenamiento de carga cuando se mantiene una diferencia de potencial a ambos lados del mismo. En general, la capacitancia de un condensador es el resultado de la separación de dos materiales conductores por un material aislante. En la neurona, la membrana celular es el aislante y separa el citoplasma y el líquido extracelular, medios que son muy buenos conductores; comportándose así la membrana como un condensador al separar las cargas eléctricas.

Si se conecta el condensador a una batería, el voltaje de la misma produce la separación de electrones en una de las placas conductoras y su acumulación en la otra, hasta que el gradiente de voltaje a través del condensador se iguale al voltaje de la batería. La unidad de capacitancia es el Faradio (F).

Si tenemos en cuenta que

$$q = C \times V \qquad (11)$$

siendo *q* la carga que se almacena en un condensador en un momento dado, *C* la capacidad del condensador y *V* el voltaje de la batería; un condensador de 1 F puede almacenar una carga de 1 culombio cuando se conecta a una batería de 1 V.

Debido al fino espesor de las membranas, estas pueden separar cargas eléctricas a un nivel submicroscópico, acumulándose en la superficie interna de la membrana las cargas negativas que interactuarán electrostáticamente con las positivas situadas a una pequeña distancia (el espesor de la membrana) en la superficie externa de la célula (figura 3.10). La capacidad se incrementa en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

proporción a la constante dieléctrica del material que separa las cargas y disminuye al aumentar la distancia entre las cargas. El funcionamiento de la membrana como un condensador permite que un pequeño flujo de iones transporte suficiente carga como para provocar importantes cambios en el potencial. Así, por ejemplo, para crear un potencial en reposo de –70 m V en una membrana con una capacitancia de 1 μF/cm^2, la carga requerida será de

$$q = 1.10^{-6} \times 70.10^{-3} = 7.10^{-8} \text{ culombios.cm}^{-2}$$

Puesto que el potencial de membrana en las neuronas está determinado fundamentalmente por el flujo de K^+ y teniendo en cuenta que 1 mol de una sustancia cargada contiene aproximadamente 10^5 culombios, hemos de convertir los iones de carga en moles de ion, dividiendo q por la constante de Faraday (96,500). El número de moles de K^+ resultante es de aproximadamente 7×10^{-13}, cantidad insignificante si se compara con los 0,4 moles de K^+ existentes en el líquido intracelular (tabla 3.2). Por este motivo, puede considerarse que en condiciones biológicas se mantiene el *principio de electroneutralidad*, es decir, que la cantidad de cationes es prácticamente igual a la cantidad de aniones en un compartimiento dado.

Determinación del potencial de membrana en reposo a partir del circuito equivalente

Los canales pasivos de K^+ y Na^+ están representados en un circuito equivalente por un condensador y una batería para cada uno de ellos (figura 3.12). Prácticamente todo el flujo iónico transmembrana se lleva a cabo a través de los canales iónicos y como la conductancia de la bicapa lipídica es muchísimo menor que la de los canales, puede ser ignorada. Por su parte, el líquido extracelular y el citoplasma se comportan como excelentes conductores. Utilizando este modelo podemos calcular el potencial de membrana en reposo.

Por definición, en condiciones de reposo la corriente iónica neta es igual a cero, o lo que es lo mismo, I_{Na} es igual y opuesta a I_K ya que V_M es constante:

$$I_{Na} + I_K = 0 \qquad (12)$$

Teniendo en cuenta que $I = g_M \times V$ (viene de la ecuación 10) y considerando que la fuerza electromotriz neta (V) que promueve la corriente I de cada ion en particular es igual a la diferencia entre V_M y el valor del potencial de equilibrio para cada ion (E):

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (V_M - E_{Na}) \qquad (13)$$

$$I_K = g_K \cdot (V_M - E_K) \qquad (14)$$

$$g_{Na} \cdot (V_M - E_{Na}) + g_K \cdot (V_M - E_K) = 0 \qquad (15)$$

Despejando V_M

$$V_M = \frac{(E_{Na} \cdot g_{Na}) + (E_K \cdot g_K)}{g_{Na} + g_K} \qquad (16)$$

Al existir un mayor número de canales de K^+ que de Na^+, g_K, que es 10×10^{-6} S, resulta veinte veces mayor que g_{Na} que es $0,5 \times 10^{-6}$ S. Sustituyendo estos valores en la ecuación y también los de E_K y E_{Na} determinados anteriormente por la ecuación de Nernst, obtenemos un valor de potencial de membrana en reposo de –69 mV.

POTENCIALES GRADUADOS Y DE ACCIÓN

La existencia de un potencial de membrana de magnitud variable es prácticamente general en todas las células animales, pero solo las células con membranas eléctricamente excitables son capaces de generar impulsos nerviosos. Entendemos como membrana excitable aquella que cambia su conductancia en respuesta a una estimulación. En ese sentido, algunas células no muestran ningún tipo de excitabilidad: por ejemplo, las células hepáticas o la neuroglía. Por el contrario, las células musculares y las neuronas, fundamentalmente, pero también algunas células receptoras y secretoras, responden eficazmente a determinados estímulos, como corrientes despolarizantes, luz, sustancias químicas, cambios de temperatura y tensión mecánica.

Cuando una célula excitable es estimulada; se producen cambios en su potencial de membrana, bien de pequeña magnitud, son los *potenciales graduados* o *locales*, o de gran magnitud, son los *potenciales de acción*.

Potenciales graduados

Los potenciales graduados pueden ser despolarizaciones o hiperpolarizaciones, pero en ambos casos se disipan rápidamente al propagarse por la membrana plasmática. Su magnitud depende directamente de la intensidad del estímulo; cuanto mayor sea la intensidad del estímulo, mayor será el cambio de potencial y más lejos llegará el flujo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de corriente. Estos pequeños potenciales graduados reciben distintas denominaciones, según el lugar donde se originen y las funciones que desarrollen. Por ejemplo, cuando una célula receptora es estimulada, el potencial graduado resultante se denomina *potencial de receptor* y cuando el estímulo es un neurotransmisor liberado por la neurona anterior a la sinapsis e influye sobre la neurona posterior, se genera un potencial graduado que se denomina *potencial postsináptico*. Pero en general, suelen ser señales de entrada que se generan en las dendritas y el cuerpo celular provocando la entrada de iones (Na^+, Cl^- y Ca^{2+}) a través de canales regulados por compuerta mecánica o química o a través de canales regulados por voltaje.

Los líquidos del interior y del exterior de la célula son buenos conductores y la corriente, llevada a cabo por los iones, fluye a través de ellos siempre que se produzca un cambio de voltaje. Si asumimos que una pequeña zona de la membrana ha sido despolarizada al abrirse las compuertas de los canales iónicos, se producirá una respuesta local en ambos lados de la membrana; los iones positivos se moverán hacia las zonas adyacentes más negativas *(esta sería la dirección de la corriente)* y los iones negativos migrarían en dirección opuesta, hacia las zonas más positivas. Como la corriente fluye hacia las zonas vecinas de la membrana, estas también cambiarán su potencial de membrana. No obstante, debido a que la membrana es permeable, la mayoría de las cargas se escapan a través de ella y la corriente se disipa a pocos milímetros de su origen, es lo que se conoce como *fuga de corriente*. Además el citoplasma pone resistencia al flujo de electricidad. Ambos factores unidos explican que la intensidad de la señal dentro de la célula disminuya con la distancia y por tanto, que los potenciales graduados puedan actuar *únicamente como señales a corta* distancia.

Otra característica de los potenciales graduados es que se pueden sumar, es decir, que dos señales que lleguen próximas en el tiempo o la estimulación simultánea en puntos próximos de la membrana da lugar a la suma temporal o espacial respectivamente, de las respuestas locales particulares. Por este motivo son esenciales en la iniciación de los potenciales de acción, de modo que cuando dos o más potenciales graduados superan al sumarse un valor de despolarización crítico, denominado *valor umbral* o *nivel de descarga*, se dispara el potencial de acción (figura 3.13).

Potencial de acción

Constituye el principal medio de comunicación de las neuronas. Es una señal de conducción que se desarrolla en la *zona gatillo* de la neurona. La zona gatillo es el centro integrador de la membrana neuronal y contiene una alta concentración de canales de Na^+ regulados por voltaje. En las neuronas eferentes o motoras y

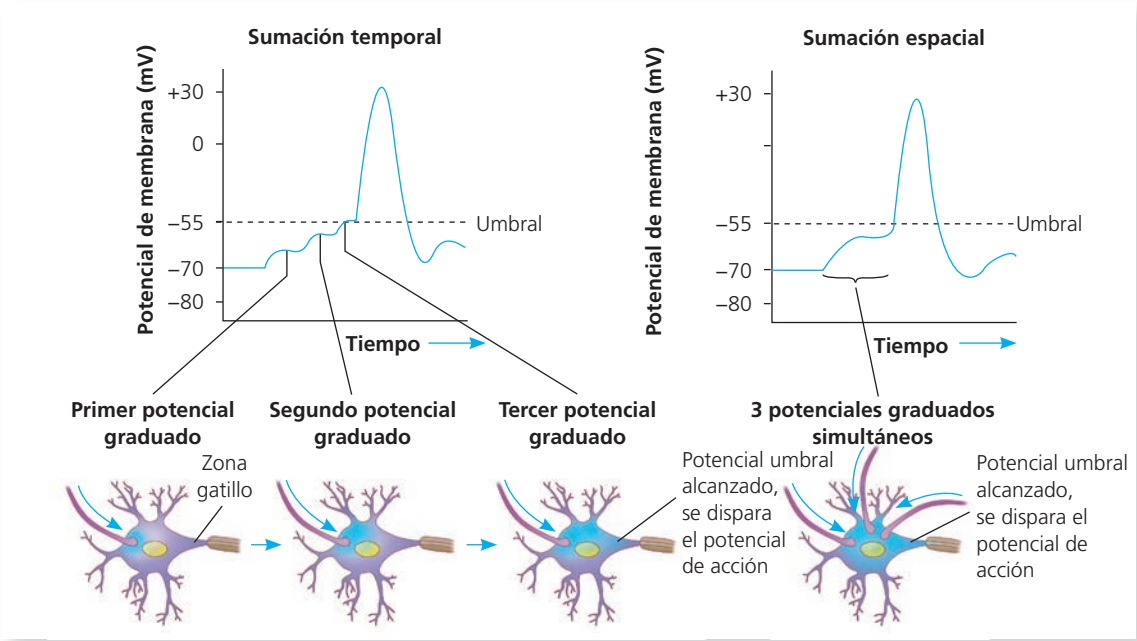


Figura 3.13 Tipos de sumación de los potenciales graduados.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en las interneuronas la zona gatillo se corresponde con el cono axónico y el segmento inicial del axón; mientras que en las neuronas aferentes o sensitivas, la zona gatillo se encuentra donde las dendritas se unen al axón.

El potencial de acción consiste en una breve pero gran despolarización con una amplitud total de unos 100 mV en la que intervienen básicamente canales de Na^+ y K^+ regulados por voltaje. Es un fenómeno eléctrico que muestra además las siguientes características:

- No es graduado, porque su amplitud no depende de la intensidad del estímulo. Son respuestas de todo o nada: si el valor del potencial de membrana es desplazado hasta rebasar el valor umbral, tiene lugar el potencial de acción de forma autorregenerativa; pero si se da una despolarización subumbral, no se produce.
- No se puede sumar a otro potencial de acción, porque tras generarse un potencial de acción sobreviene un período, denominado período refractario absoluto, durante el cual no es posible que la neurona pueda desarrollar otro potencial de acción.
- Es una señal a larga distancia: se propaga sin decremento a lo largo de la membrana de la neurona, manteniendo constante su amplitud y su forma. El valor informativo deriva de su frecuencia, es decir, la intensidad del estímulo es codificada por el número de impulsos generados por unidad de tiempo.

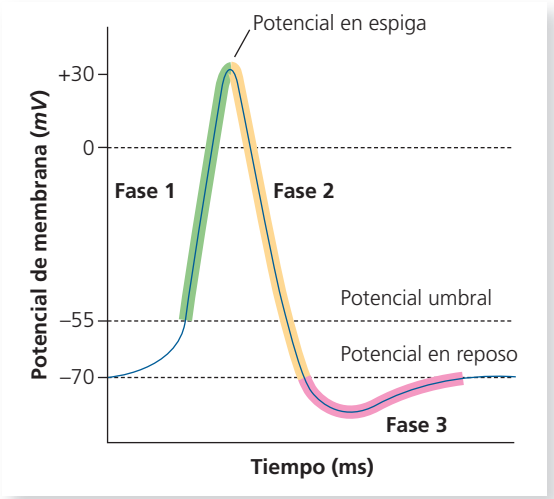


Figura 3.14 Fases del potencial de acción en una fibra nerviosa. Fase 1: despolarización; Fase 2: repolarización y Fase 3: pospotencial hiperpolarizante.

Evolución temporal del potencial de acción

En el curso del potencial de acción se distinguen diferentes fases una vez superado el valor umbral (figura 3.14):

- **Fase 1 o de activación**, durante la cual la membrana celular pierde su polarización; por eso a esta fase también se la conoce como *despolarizante*. Es un cambio muy rápido (0,2-0,5 ms) del potencial de membrana, que en las grandes fibras nerviosas se vuelve positivo y en fibras de menor tamaño se acerca al valor cero. A la parte positiva o por encima de 0 del potencial de acción se la denomina *potencial en espiga, invertido, o sobredescarga*.
- **Fase 2 o de inactivación de la membrana o de repolarización**, en la que se tiende a restablecer la polaridad de la membrana en reposo, que no se consigue inmediatamente, sino tras la aparición de *pospotenciales*.
- Cuando la repolarización sobrepasa el valor del potencial en reposo, es decir, el potencial de membrana se hace más negativo que el potencial en reposo, se denomina **pospotencial hiperpolarizante** y hasta que se restablece el potencial de reposo constituye la **fase 3**.

El fenómeno eléctrico del potencial de acción en axones nerviosos tiene una duración aproximada de 1 o 2 ms, en el músculo esquelético de unos 10 ms y en el músculo cardíaco de más de 200 ms.

Bases iónicas del potencial de acción

Como ya sabemos, en una célula en reposo, la entrada basal de Na^+ se encuentra en equilibrio con la salida basal de K^+, por tanto, el potencial de membrana es constante. Sin embargo, esta situación basal cambia cuando, al estimular una célula, esta es suficientemente despolarizada (más allá del valor umbral de –55 mV) y es capaz de disparar un potencial de acción.

Además de los canales pasivos de Na^+ que se encuentran abiertos en condiciones de reposo, la membrana neuronal también posee un segundo tipo de canales de Na^+ que son voltajedependientes y que se abren solo cuando la célula es despolarizada. Un potencial despolarizante pasajero causa la apertura de algunos de estos canales, con el consecuente incremento en la conductancia de la membrana para el Na^+ y la entrada de Na^+ a favor de gradiente electroquímico. De este modo, la corriente de entrada de Na^+ generada (I_{Na}) sobrepasa

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a la salida de K^+ (I_K), produciéndose una entrada neta de cargas positivas a través de la membrana, que se acumulan en el interior de la célula causando una despolarización adicional. El incremento en la despolarización produce que más canales de Na^+ operados por voltaje se abran, resultando de nuevo en una mayor entrada de cargas positivas, lo cual acelera todavía más la despolarización.

Este proceso regenerativo, un ciclo de retroalimentación positivo conocido como Ciclo de Hodgkin (figura 3.15), se desarrolla explosivamente haciendo que sea la difusión de Na^+ la que adquiera importancia respecto a la de K^+, y así el potencial de membrana es conducido hacia el potencial de equilibrio del Na^+ (E_{Na}), +55 mV, punto en el cual I_{Na} se inactiva.

No obstante, el potencial de membrana en el pico del potencial de acción alcanza un valor inferior a E_{Na} lo que se debe a que la salida de K^+ continúa a través de los canales de K^+. Además, existe una pequeña difusión de Cl^- hacia el interior de la célula que también contrarresta la tendencia despolarizante de la entrada de Na^+. A pesar de todo, son tantos los canales de Na^+ que se abren durante la fase despolarizante o de activación del potencial de acción, que la conductancia al Na^+ es mucho mayor que hacia el K^+ o Cl^-.

El cambio en la conductancia de la membrana, del K^+ hacia el Na^+, supone un brusco salto del potencial de membrana hacia valores positivos, como resultado de la difusión pasiva de Na^+ que disminuye su gradiente electroquímico, induciendo la fase de activación o despolarizante del potencial de acción (figura 3.16).

El potencial de membrana permanecería con este elevado valor indefinidamente si no fuera por la intervención de dos procesos que frenan el potencial de acción al repolarizar la membrana y dan lugar a la fase de inactivación: la apertura de los canales de K^+ voltaje-dependientes (aumento de g_K) y la inactivación de los canales de Na^+ (disminución de g_{Na}) (figura 3.16). Estos canales de K^+ se abren al igual que los de Na^+ por despolarización, pero son más lentos que aquellos, por lo que se abren una fracción de milisegundo después que los de Na^+. Una vez abiertos, incrementan la corriente de salida de K^+ (I_K). El incremento en la salida de K^+ a favor de su gradiente electroquímico, combinado con la disminución de la entrada de Na^+, resulta en una salida neta de cargas positivas desde la célula que prosigue hasta que la célula se ha repolarizado, alcanzando su valor de reposo, V_R. El pospotencial hiperpolarizante es consecuencia de la no inactivación del incremento de la conductancia al K^+ o, dicho de otra manera, no todos los canales de K^+ se cierran durante la fase de repolarización, sino que tardan unos pocos milisegundos más en terminar de cerrarse, con lo cual la membrana se hiperpolariza brevemente (figura 3.16).

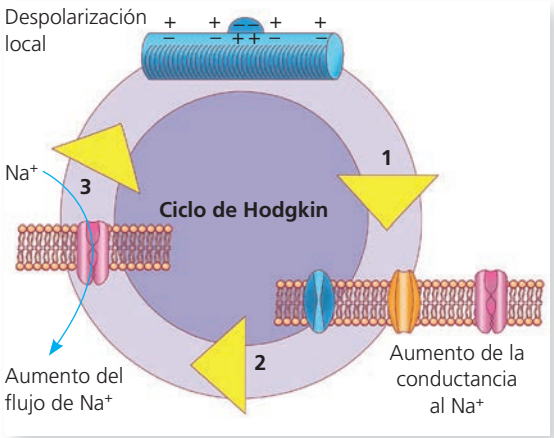


Figura 3.15 Ciclo de Hodgkin. El hecho crítico de este mecanismo de retroalimentación positivo es la dependencia de voltaje de la conductancia al sodio. **1)** La despolarización local aumenta la conductancia de la membrana al sodio. **2)** El incremento de la conductancia al sodio permite la entrada a favor de su gradiente electroquímico. **3)** La entrada de sodio produce una mayor despolarización de la membrana y se abren más canales de sodio sensibles a voltaje.

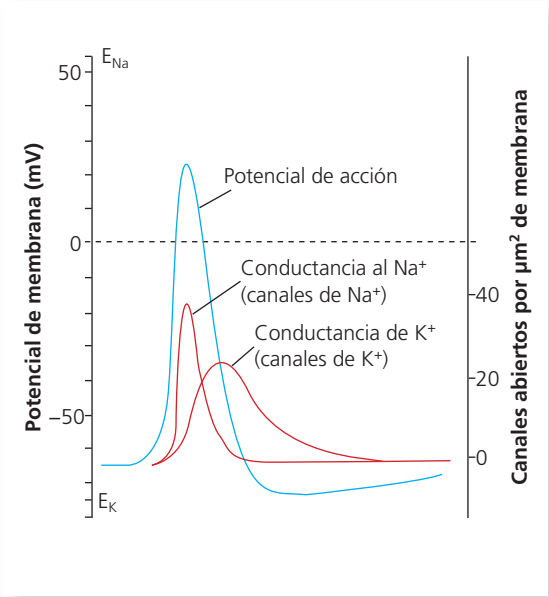


Figura 3.16 Relación de los cambios de conductancia de la membrana con los cambios de voltaje durante el potencial de acción.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El movimiento neto de iones a través de la membrana durante cada potencial de acción es muy reducido, lo cual es debido al funcionamiento de la membrana plasmática como un condensador, como ya hemos comentado. La mayoría de los gradientes iónicos de concentración no se alteran significativamente, ya que solo un pequeño número de iones debe moverse antes de que la separación de cargas a través de la membrana cambie lo suficiente para variar el potencial de membrana en 100 mV o más. Esto nos conduce a señalar también que el potencial de acción no depende de la bomba de sodio. Se ha comprobado que el bloqueo de la bomba no impide la aparición del potencial de acción; tanto es así, que una fibra nerviosa de mamífero es capaz de transmitir hasta medio millón de impulsos nerviosos antes de que los gradientes iónicos necesiten ser recargados.

Determinación de VM durante el potencial de acción

Cuando Hodgkin y Katz aplicaron la ecuación de Goldman (ecuación 5) al ensayo del axón gigante del calamar, dedujeron que la proporción entre la permeabilidad de la membrana en reposo hacia los iones difusibles más relevantes era de

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.04 : 0.45$$

Sin embargo, para la membrana en el pico del potencial de acción, calcularon un valor de permeabilidad de la membrana bastante diferente. La variación de V_M en el pico de potencial de acción con concentraciones iónicas externas podía ajustarse mejor asumiendo las siguientes proporciones de permeabilidad

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0.45$$

Para estos valores de permeabilidad (P_K, P_{Na}, P_{Cl}) la ecuación de Goldman se reduce a

$$V_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]e}{[Na^+]i} = +55\ mV$$

Así, en el pico del potencial de acción, cuando la membrana permite pasar al Na^+ más que ningún otro ion, V_M se acerca a E_{Na}, el potencial de Nernst para el Na^+.

Estas observaciones también nos van a ayudar a entender porqué una despolarización de la membrana de la neurona debe superar un valor determinado para que se produzca un potencial de acción. Si P_K es mucho mayor que P_{Na}, en condiciones de reposo, el flujo de K^+ hacia el exterior de la célula contrarresta la entrada de Na^+ incluso si P_{Na} se ve incrementada por una pequeña despolarización. Así, para una despolarización moderada, la salida de K^+ puede ser mayor que la entrada de Na^+, lo que resulta en una corriente neta de salida que impide que el potencial de membrana se despolarice aún más y evita el desarrollo del ciclo explosivo que promueve el potencial de acción. Por tanto, el valor umbral residirá en un potencial de membrana en el cual la despolarización abra algunos canales de Na^+ hasta que la entrada de Na^+ se equilibre exactamente con la salida de iones de K^+. El valor umbral supone una situación ideal para que cualquier despolarización adicional permita que la entrada de Na^+ domine el proceso y se entre en el ciclo explosivo que genera un potencial de acción.

Generalmente, hace falta un aumento del potencial de membrana de entre 15 y 30 mV, dependiendo de la densidad de canales de Na^+ sensibles a voltaje en la membrana plasmática. A menudo la zona de la membrana con una mayor densidad de canales de Na^+, es decir, con un umbral de excitabilidad más bajo, se encuentra en el punto en el que el axón abandona el cuerpo celular, denominado cono axónico o segmento inicial (figura 3.1); por este motivo es la zona generadora de potenciales de acción por excelencia.

Estudio de los canales dependientes de voltaje

Son proteínas que atraviesan la membrana de lado a lado y permiten el flujo de iones entre el interior y el exterior, por tanto, llevan las corrientes transmembranales. Hay muchos tipos de canales activados por voltaje para el Na^+, otros para el K^+ y algunos más para el Ca^{2+}; la diferencia entre ellos radica en que cada uno responde a un voltaje determinado. Esto explica que las conductancias eléctricas no sean estáticas, sino que varíen en función del tiempo, ya que depende del valor del potencial de membrana en un momento dado el que se abran algunos canales y otros se cierren. Como son moléculas proteicas a la energía térmica molecular; vibran, se abren y se cierran todo el tiempo.

En 1849 el fisiólogo alemán Emil DuBois-Reymond describió por primera vez la generación de potenciales de acción en fibras nerviosas y musculares. Pero hasta 1938 no fue posible analizar el mecanismo responsable de la generación del potencial de acción en relación con las proteínas específicas de membrana; en dicha fecha Cole y Curtis, trabajando en el axón gigante del calamar, descubrieron que la conductancia iónica de la membrana se incrementa durante el potencial de acción, lo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que supone un movimiento de iones a través de la membrana.

Actualmente sabemos que, durante la estimulación de la membrana neuronal, la despolarización provoca cambios en las conductancias iónicas de los canales de Na^+ y K^+, y estos cambios provocan a su vez variaciones del potencial de membrana. La técnica que nos permite medir la conductancia de los diferentes canales como una función del potencial de membrana es el *voltage-clamp* o pinza de voltaje. La preparación donde se suelen aplicar este tipo de técnicas es la del axón gigante del calamar; obviamente, las manipulaciones que se han de realizar se ven facilitadas por el gran diámetro de la fibra (hasta 1 mm). El propósito de la *pinza de voltaje* básicamente es interrumpir la interacción entre la apertura y el cierre de los canales dependientes de voltaje y el potencial de membrana. Utilizando esta técnica, Hodgkin y Huxley, a principios de los años cincuenta, aportaron la primera descripción completa de los mecanismos iónicos fundamentales del potencial de acción y por ello recibieron el premio Nobel en 1963. Estos investigadores propusieron que el potencial de acción se inicia por una despolarización, que a su vez induce una desviación en la conductancia de la membrana, volviéndose más permeable al Na^+ que al K^+, situación inversa a la ofrecida por una membrana en reposo.

En la *pinza de voltaje,* el operador introduce dos electrodos en el interior de la célula. Uno de ellos sirve para medir el voltaje del potencial de membrana y se conecta a la primera entrada del amplificador. El otro electrodo se utiliza para inyectar una corriente que conserva el potencial de membrana de la neurona en un valor constante y se conecta a la salida del amplificador. La segunda entrada del amplificador se conecta a una fuente externa de voltaje controlada por el operador (figura 3.17).

Una vez que el investigador ha elegido el voltaje y lo ajusta, por ejemplo, cambia el valor del potencial de membrana de –70 a –10 mV, las compuertas operadas por voltaje de los canales de Na^+ y K^+ se abren en respuesta a la despolarización y se produce una corriente iónica o movimiento de iones a través de la membrana. Sin embargo, con objeto de mantener el voltaje seleccionado en el mismo valor, hay que contrarrestar el efecto de la corriente iónica inducida. Así pues, el amplificador inyecta corriente eléctrica en el interior del axón, que será igual pero de polaridad opuesta a la corriente neta a través de la membrana y puede medirse incluyendo un monitor de corriente a la salida del amplificador. La cantidad de corriente que inyecta el

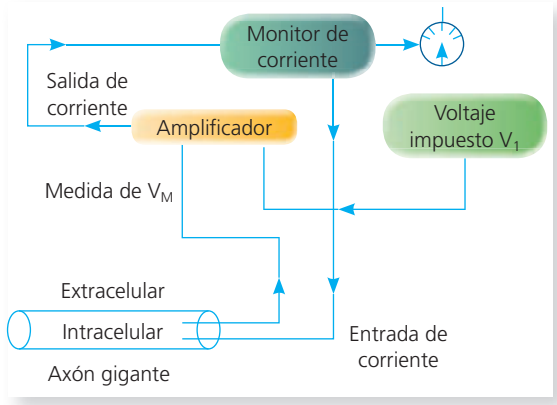


Figura 3.17 Esquema de la técnica de *pinza de voltaje* para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.

amplificador es proporcional a la diferencia entre el voltaje determinado por el operador (V_I) y el potencial de membrana medido (V_M), hasta que V_M alcanza el valor de V_I ($V_M = V_I$).

Gracias a la pinza de voltaje la corriente que se mide proporciona información acerca de los cambios en la corriente iónica y por tanto, en la conductancia iónica de la membrana. Se puede estudiar el efecto de las variaciones de la conductancia de la membrana hacia los distintos iones sobre la corriente inyectada. Podemos relacionar fácilmente el cambio de corriente con el cambio en la conductancia de la membrana, si tenemos en cuenta que la corriente transportada por un ion determinado *(X)* viene dada por el producto de la conductancia de la membrana para ese ion y la fuerza electromotriz para el mismo (ecuaciones 13 y 14). Por tanto, podemos calcular la conductancia g_x

$$g_X = \frac{i_x}{(V_I - V_x)} \qquad (17)$$

donde i_x es la corriente medida, V_I el valor fijado por el investigador y V_x puede calcularse a partir de la ecuación de Nernst.

Las características de los canales dependientes de voltaje han sido estudiadas mediante la técnica de pinza de voltaje y el empleo de fármacos bloqueantes específicos de estos canales. Por ejemplo, el comportamiento individual de la corriente de Na^+ puede analizarse bloqueando selectivamente los canales de K^+ voltaje-dependientes con 4-aminopiridina (4-AP), mientras que la corriente de K^+ se estudia bloqueando los canales de Na^+ voltaje-dependientes con tetrodotoxina.

En los años setenta Erwin Neher y Bert Sakmann en Alemania desarrollaron la técnica *patch clamp o de fijación de membranas*, que permite medir la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

corriente eléctrica a través de un solo canal iónico en estado abierto y precisamente por sus descubrimientos sobre la función de los canales iónicos en las células recibieron el premio Nobel en 1991. Esta técnica consiste en aislar eléctricamente un pequeño segmento o parche de membrana; para ello se coloca una micropipeta llena de solución salina (con un diámetro en la punta de 1-2 µm) sobre la superficie externa de la membrana celular, formándose un sello hermético entre la membrana y el interior de la pipeta. El sello presenta una resistencia eléctrica extremadamente elevada y, como resultado, cuando uno de los canales iónicos contenido en el segmento de membrana aislado se abre, la corriente eléctrica inducida fluye a través de la membrana, momento en el que se mide gracias a un monitor de corriente extremadamente sensible (figura 3.18).

Comportamiento de los canales de sodio y potasio activados por voltaje durante el potencial de acción

Durante muchos años los investigadores intentaron desvelar porqué los canales de Na^+ regulados por voltaje se cerraban en el pico máximo del potencial de acción estando la célula despolarizada, si precisamente la despolarización es el estímulo para su apertura. La respuesta a este interrogante es que estos canales poseen dos tipos de compuertas para regular el movimiento iónico conocidas como *compuertas de activación* y *de inactivación* para abrir y cerrar el canal de Na^+. Las dos responden a la despolarización, pero con velocidades distintas y en direcciones opuestas. La compuerta de activación permanece cerrada para valores de potencial de membrana iguales o más negativos al de reposo y se abre rápidamente en respuesta a la despolarización. La compuerta de inactivación es un péptido globular que cierra la boca interna del canal que se cierra lentamente como consecuencia de la despolarización y que se encuentra abierta durante el potencial de reposo (figura 3.19A). Los canales de K^+ poseen una sola compuerta que se encuentra cerrada durante el potencial de reposo, pero cuando se produce un cambio de voltaje varía su conformación y se abre (figura 3.19B).

Así, durante el potencial de acción:

La compuerta de activación cambia su conformación bruscamente hacia su posición de apertura en respuesta a la despolarización, iniciándose una corriente de entrada de Na^+ (I_{Na}) en la célula. La compuerta de inactivación, como aún no ha respondido a la despolarización, se encuentra abierta. En este momento se dice que el canal de Na^+ está activado y es cuando se produce una entrada masiva de Na^+ hacia el citoplasma, acentuando la despolarización.

Uno o dos milisegundos después, la compuerta de activación todavía está abierta, pero la compuerta de inactivación contesta a la despolarización con un cambio de conformación que la lleva hacia la posición de cierre y que impide que más iones de Na^+ penetren en la célula; el potencial de acción alcanza su máximo y es entonces cuando el canal de Na^+ se encuentra *inactivado*. La compuerta de

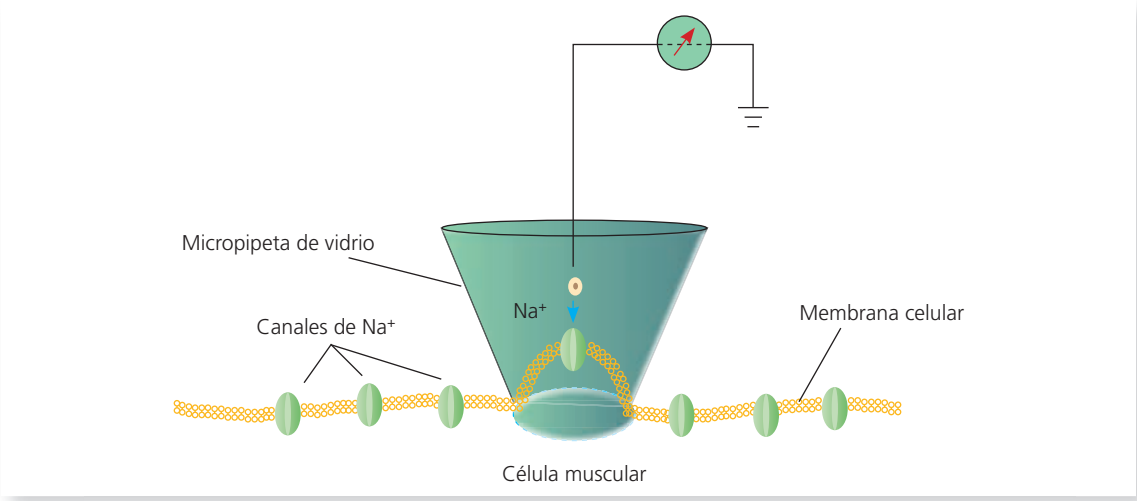


Figura 3.18 Esquema del método de *patch clamp* o de fijación de membranas, con el cual se aísla eléctricamente un segmento de membrana celular, que en este caso contiene un solo canal de sodio dependiente de voltaje. La corriente de sodio que entra en la célula registrada por un monitor de corriente ultrasensible conectado al electrodo del segmento.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

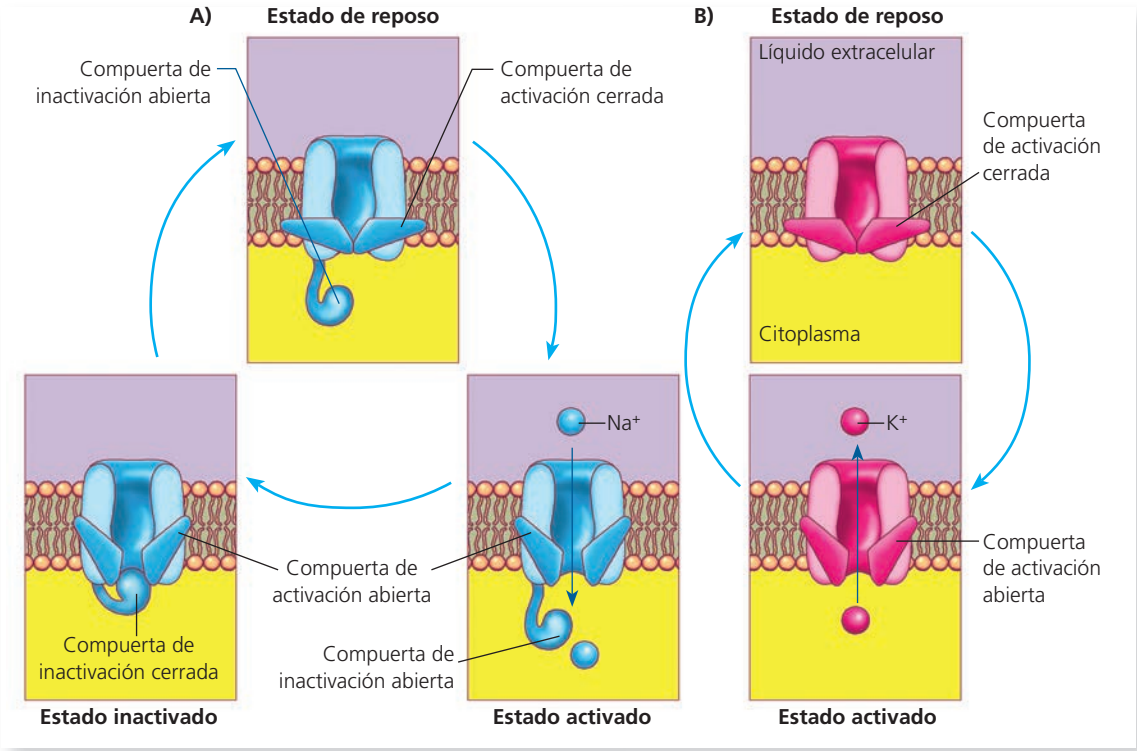


Figura 3.19 **A)** Los tres estados del canal de Na^+ dependiente de voltaje. **B)** Los dos estados del canal de K^+ dependiente de voltaje. Obtenido de Amerman, 2016.

inactivación no se vuelve a abrir hasta que el potencial de membrana se aproxima a su valor normal de reposo. Esta disminución de la conductancia al Na^+ sería suficiente para inducir la fase de repolarización; sin embargo, al combinarse con la corriente de salida de K^+ (I_K) a través de sus canales de sensibles a voltaje se acelera el proceso y se da lugar a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en unas diez milésimas de segundo. Como veremos más adelante, el mecanismo de doble compuerta del canal de Na^+ regulado por voltaje cumple un papel principal en el fenómeno conocido como *período refractario* y además es el que permite la conducción de las señales eléctricas en una única dirección.

Como ya hemos mencionado, los canales de K^+ se encuentra cerrados durante el potencial de reposo y la única compuerta que poseen se abre lentamente cuando se produce una modificación del voltaje variando su conformación y permitiendo así la difusión de K^+ hacia el exterior de la membrana. No existe compuerta que se cierre con la despolarización; el canal se mantendrá abierto mientras persista la despolarización y se cerrará cuando el potencial de membrana vuelva a su valor de reposo. Dada la lentitud de los canales de K^+ para abrirse, se produce una coincidencia en el tiempo con el cierre de los canales de Na^+; por ello, ambos procesos determinan la repolarización.

El funcionamiento de las compuertas de los canales voltaje-dependientes de Na^+ y K^+ durante el potencial de acción puede verse reflejado en la figura 3.20.

Período refractario del potencial de acción

Una consecuencia importante de la inactivación del canal de Na^+ es el período refractario del potencial de acción, que puede dividirse en dos fases:

Período refractario absoluto: comprende desde que se alcanza el nivel de descarga hasta el primer tercio de la repolarización (figura 3.21). Durante este período es imposible que la membrana responda a una segunda estimulación, no importa lo intensa que sea esta, ya que los canales de Na^+ se han inactivado, es decir, sus compuertas de inactivación se han cerrado y no pueden abrirse tan pronto, se mantienen así hasta que el valor del potencial de membrana se acerca al valor de potencial en reposo. Debido a este período, un segundo potencial de acción no puede ocurrir antes de que haya finalizado el primero y en consecuencia,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

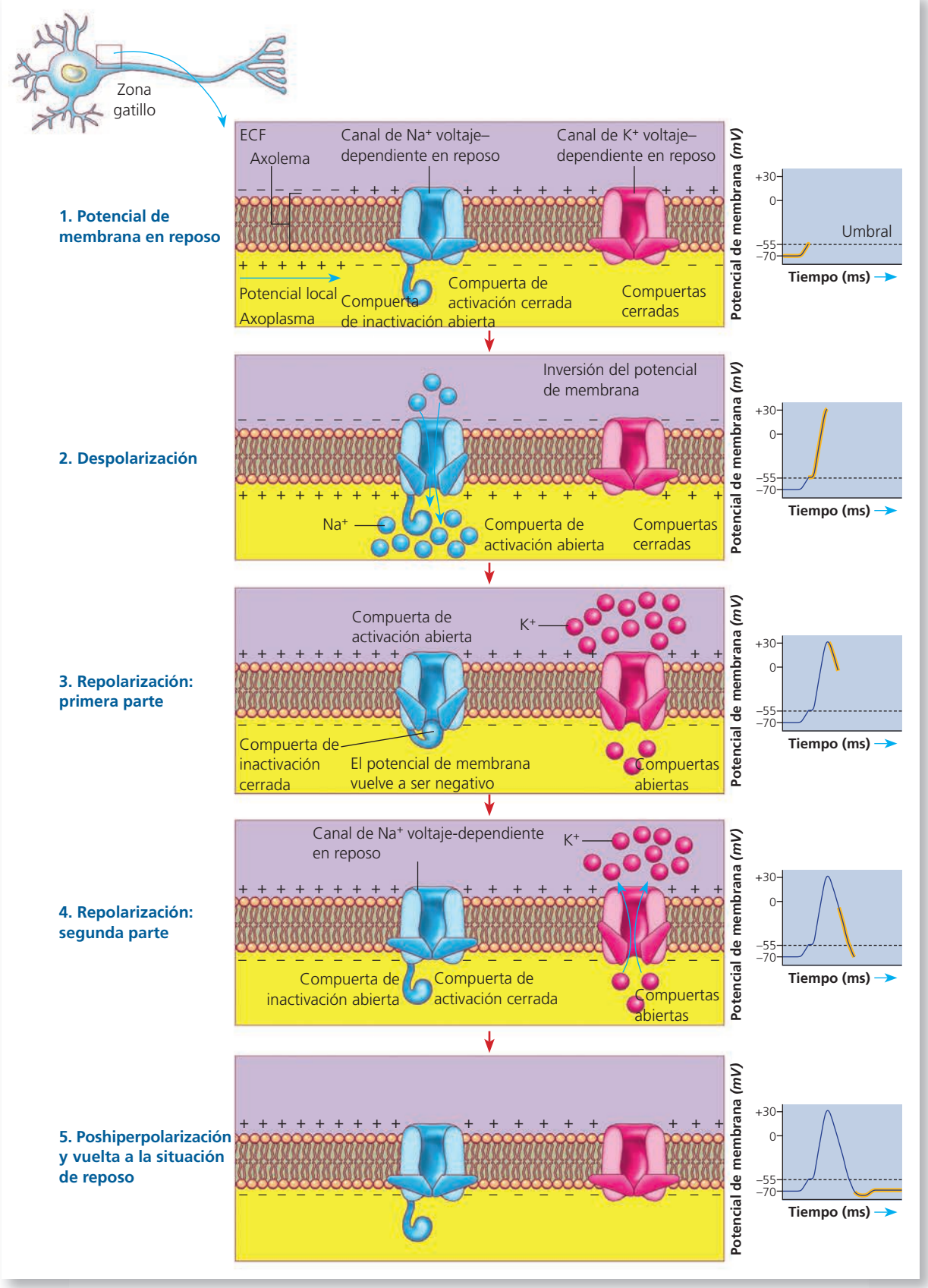


Figura 3.20 Comportamiento de los canales de sodio y potasio activados por voltaje antes y durante el potencial de acción en una neurona. Obtenido de Amerman, 2016.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cuando viajan hacia la terminación axónica no pueden superponerse ni viajar hacia atrás.

Período refractario relativo: comprende desde el segundo tercio de la repolarización hasta la aparición del pospotencial hiperpolarizante (figura 3.21). En esta fase la compuerta de inactivación de la mayoría de los canales de Na^+ se encuentra cerrada y la compuerta del canal de K^+, abierta. Por tanto, el umbral para la generación de un potencial de acción se encuentra considerablemente elevado, siendo imposible para un estímulo normal disparar un potencial de acción, pero no para un estímulo excepcionalmente intenso.

Propagación del potencial de acción y el exterior negativo

Los iones de sodio que han difundido hacia el interior del axón se mueven lateralmente desde la zona de polaridad invertida hacia las partes de la membrana que todavía se encuentran polarizadas, pasan a través de la membrana hacia el exterior y migran de vuelta hacia el área de mayor negatividad (el área de polaridad invertida) para completar el circuito. Como resultado, se establecen flujos de corriente locales.

Estas corrientes locales despolarizan las zonas adyacentes de la membrana hacia delante abriendo los canales de Na^+ sensibles a voltaje y disparando en ellas un potencial de acción. Cuando los iones K^+ se difunden hacia el exterior, la conductancia de la membrana cambia de nuevo, restableciendo la carga negativa en el interior de la membrana y

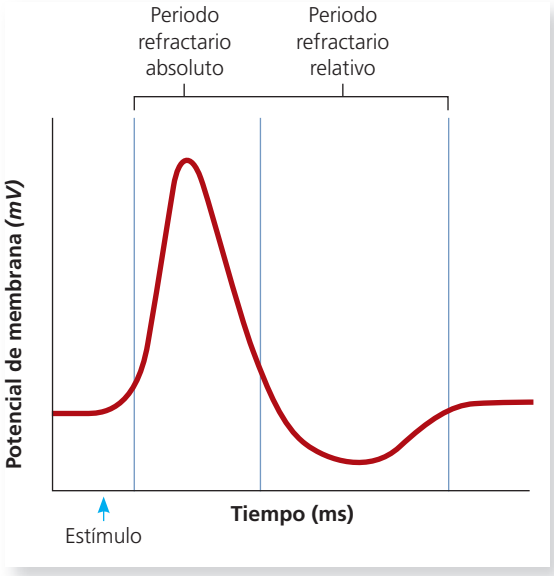


Figura 3.21 Períodos refractarios del potencial de acción.

positiva en el exterior. Esta repolarización sucede en la misma dirección que la despolarización.

La secuencia de cambios de conductancia que caracteriza a un potencial de acción que se produce en una zona de la membrana, garantiza que mecanismos idénticos de disparo se irán repitiendo en los segmentos vecinos de la membrana, ya que cada segmento de la membrana del axón responde a su vez a la despolarización del segmento precedente (figura 3.22).

Si un axón aislado es estimulado por un electrodo, el impulso nervioso se moverá a partir del punto del estímulo en ambas direcciones; pero en el organismo animal es unidireccional, los potenciales de acción se generan en la mayoría de los casos en uno de los extremos (suele ser en el cono axónico) y se propagan a partir de ese punto hacia las terminaciones axónicas; esta sería la llamada *propagación ortodrómica*. Si un potencial de acción se desplaza en dirección opuesta (hacia el soma) se denomina conducción *antidrómica*. Sea cual sea la dirección de propagación, el potencial de acción no puede volver sobre sus propios pasos, tendría que dirigirse hacia el segmento justamente anterior, el cual acaba de sufrir un potencial de acción y por tanto se encuentra en período refractario debido a la inactivación de los canales de Na^+.

Una vez iniciado, un potencial de acción se puede considerar como una onda despolarizante que se autopropaga avanzando a lo largo del axón con una velocidad constante, algo parecido al efecto dominó. Tras la despolarización, cada segmento de la membrana del axón sufre la repolarización, que restablece el potencial de membrana en reposo en esa zona. Ya que esos cambios eléctricos también suponen flujos de corriente locales, la onda de repolarización sigue a la onda de despolarización. Este tipo de propagación *continua* tiene lugar en axones sin recubrimiento de mielina o amielínicos y en la membrana de las fibras musculares, donde es relativamente lenta. En realidad estas estructuras se comportan como pobres conductoras de corriente eléctrica; las corrientes locales disminuyen con la distancia debido a la pérdida de cargas a través de la membrana y solamente es posible la propagación del potencial de acción, porque este se regenera en cada segmento de la membrana, siendo cada potencial idéntico al generado inicialmente.

La presencia de vainas de mielina, de naturaleza lipídica, revistiendo el axón incrementa drásticamente la velocidad de conducción del impulso, ya que la mielina actúa como un aislante que evita la pérdida de cargas aumentando la resistencia y disminuyendo la capacitancia. La vaina de mielina está

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

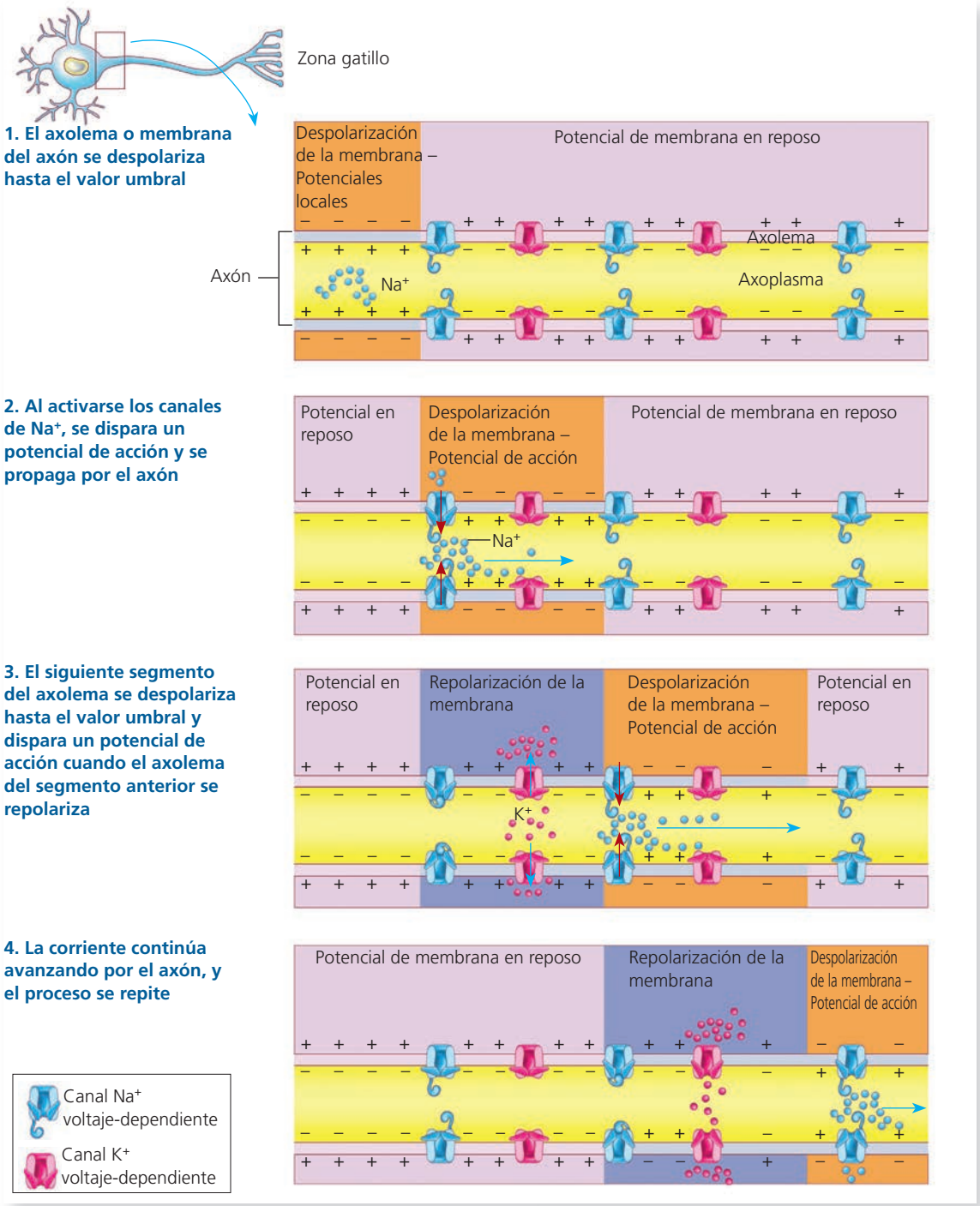


Figura 3.22 Esquema resumen de los sucesos que acontecen en la generación y propagación continua del potencial de acción en una fibra nerviosa. Obtenido de Amerman, 2016.

formada por muchas capas de membrana provenientes de células gliales, las células de Schwann en el sistema nervioso periférico y los oligodendrocitos en el sistema nervioso central. La corriente a través de la membrana de un axón mielinizado solo puede pasar por los nodos o nódulos de Ranvier, que son segmentos de membrana de 0,2 a 2 µm de espesor, donde se interrumpe la vaina de mielina y el axón se encuentra desnudo; además, prácticamente todos los canales activos de Na^+ regulados por voltaje se encuentran concentrados en los nodos. En consecuencia, cuando se genera un potencial

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

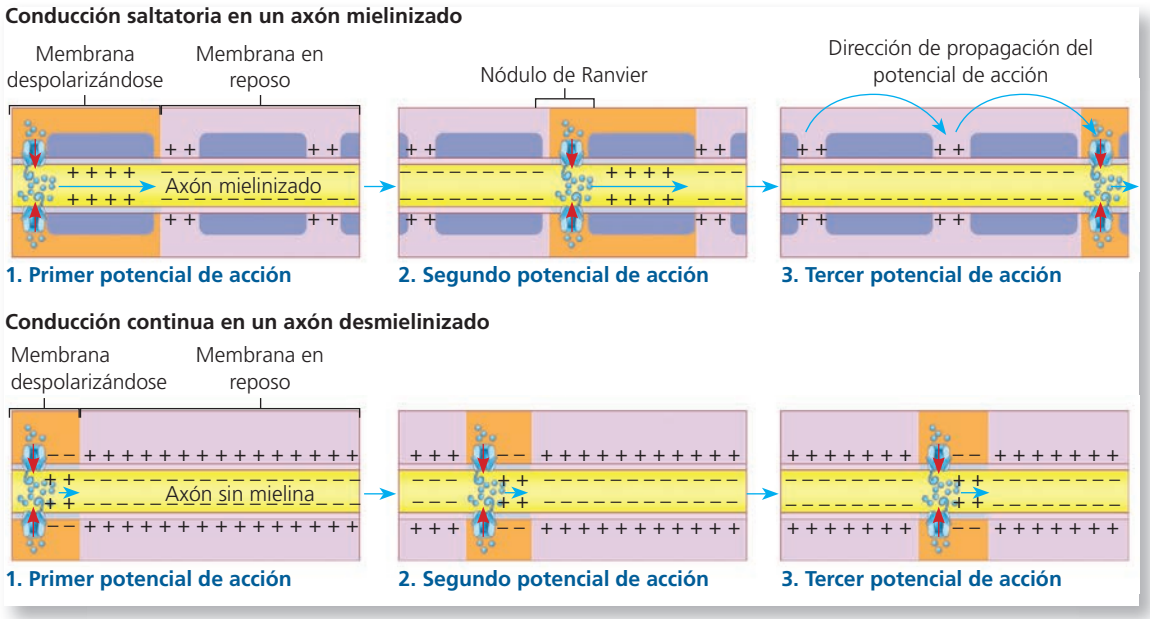


Figura 3.23 Comparación de la conducción saltatoria y continua. Obtenido de Amerman, 2016.

de acción en una fibra mielinizada, la corriente despolarizante local no se disipa a través de las zonas vecinas de la membrana sino que es forzada a moverse hacia el siguiente nodo, a 1,5 o 2 mm, donde se dispara otro potencial de acción. Este tipo de propagación se denomina *saltatoria* porque la señal eléctrica "salta" de un nodo a otro a lo largo del axón, siendo mucho más rápida que la continua (figura 3.23).

Otra característica de esta modalidad de conducción es que supone un ahorro energético: al despolarizarse solo los nodos, los movimientos de difusión iónica están restringidos a esas zonas; por tanto, se precisa una menor actividad de las bombas iónicas para restablecer los gradientes.

La velocidad de propagación se encuentra determinada directamente por el diámetro del axón, tanto en fibras mielínicas como en amielínicas. Por regla general, cuanto mayor es el diámetro del axón, más rápida es la propagación. Esto es debido a que al aumentar la sección del axón, desciende la resistencia al movimiento iónico en el axoplasma, con lo que aumenta la intensidad de las corrientes locales.

Clasificación de las fibras nerviosas

En general, como ya hemos comentado, la velocidad de conducción de un potencial de acción depende del diámetro de la fibra y de la presencia de mielina (figura 3.24). De acuerdo con sus características morfológicas y funcionales, en la tabla 3.3 se enumeran los distintos tipos de fibras nerviosas de mamífero. En un principio, se distinguieron únicamente fibras mielínicas de mayor o menor diámetro (A y B) y amielínicas (C). Investigaciones posteriores han demostrado la existencia de una heterogeneidad dentro de cada uno de estos tres grupos principales, por lo que la clasificación se extendió dando lugar a otra más compleja: A (A_α, A_β, A_γ y A_δ), que a su vez se corresponde, como se

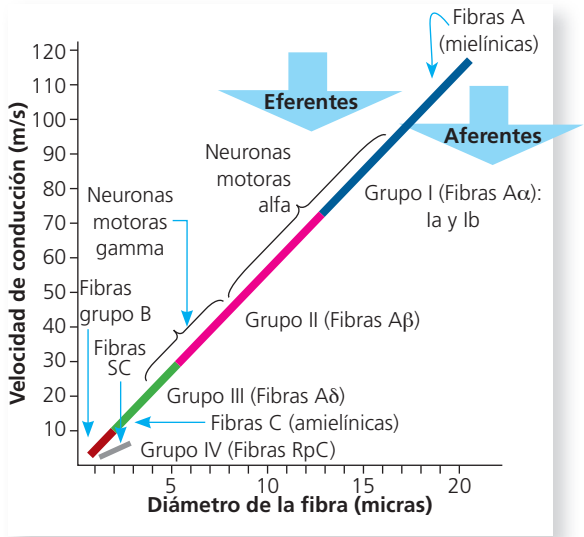


Figura 3.24 Representación gráfica de la relación diámetro/velocidad de conducción en las distintas fibras nerviosas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 3.3 Clasificación de las fibras nerviosas de mamífero.

Tipo de fibra	Funciones	Diámetro (µm)	Velocidad de propagación (m/s)
$A_{(mielínicas)}$	Sensitivas y motoras SN somático	1,5-20	15-120
A_α (I_a, I_b)	Propioceptivas Motoras	10-20	70-120
A_β (II)	Tacto, presión	7-15	30-70
A_γ (II)	Inervación motora de husos musculares	4-8	15-30
A_δ (III)	Dolor, temperatura, presión	1,5-5	12-30
$B_{(mielínicas)}$	Simpáticas preganglionares	1-3	3-15
$C_{(amielínicas)}$	– –	– –	– –
RpC (IV)	Dolor, temperatura, presión	0,3-1,5	0,5-2
SC	Simpáticas posganglionares	– –	– –

puede observar en la tabla 3.3, con una clasificación paralela de las fibras sensoriales que utiliza un sistema numérico (I_a, I_b, II , III, IV), lo que a menudo ha dado lugar a confusión. La clave de la correspondencia entre ambas clasificaciones se encuentra en que dentro de las fibras A_α, se distinguen las I_a (terminaciones anuloespirales de los husos musculares) y la I_b (receptores tendinosos de Golgi). Las fibras A_β y A_γ se incluyen en el grupo II, las A_δ en el III y en el IV las amielínicas del tipo RpC.

BIBLIOGRAFÍA

- Amerman, E.C. "Introduction to the Nervous System and Nervous Tissue". En: *Human Anatomy & Physiology*. 1ª edición, 2016. Pearson Education Limited.
- Bear, M.F.; Connors, B.W. y Paradiso, M.A. "Neuronas y glia". "La membrana neuronal en reposo". "El potencial de acción". En: *Neurociencia. La exploración del cerebro.* 4ª edición, 2016. Lippincott Williams & Wilkins.
- García-Verdugo, J.M.; Ferrón, S.; Flames, N.; Collado, L.; Desfilis, E. y Font, E. "The proliferative ventricular zone in adult vertebrates: a comparative study using reptiles, birds, and mammals". *Brain Res. Bull.* 57(6):765-75, 2002.
- Guyton, A.C. y Hall, J.E. "Transporte de sustancias a través de membranas celulares". "Potenciales de membrana y potenciales de acción". En: *Tratado de Fisiología Médica.* 13ª edición, 2016. Elsevier.
- Holzbaur, E.L. y Scherer, S.S. "Microtubules, axonal transport, and neuropathy". *N. Engl. J. Med.* 15; 365(24): 2330-2, 2011.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T.M.; Siegelbaum, S.A.; Hudspeth, A.J. "Biología cellular y molecular de la neurona". En: *Principles of neural science.* 5ª edición, 2012. McGraw-Hill/Interamericana.
- Marieb, E.N. "The Nervous System". En: *Essentials of Human Anatomy & Physiology.* 11ª edición, 2015. Pearson Education.
- Ramón y Cajal, S. "Histologie dy système nerveux de l'homme et des vertébres". Vol. I y II, 1899. París, Maloine.
- Stanfield, C.L. "Cell Membrane Transport" y "Nerve cells and electrical signalling". En: *Principles of Human Physiology.* 5ª edición, 2017. Pearson Education.
- Tresguerres, J.A.F. "Potencial du membrana y de acción". En: *Fisiología humana.* 4ª edición, 2010. McGraw-Hill Interamericana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 4

Contracción del músculo esquelético

Luis Rivera de los Arcos

Contenidos:

- **Organización funcional del músculo esquelético.**
- **Características de los filamentos contráctiles.**
- **Mecanismo de la contracción muscular.**
- **Control de la actividad muscular.**
- **Fuentes de energía para la contracción.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Del total de la masa corporal, se estima que aproximadamente el 40 % lo constituye el músculo esquelético, mientras que el 10 % corresponde a los músculos cardiaco y liso. En los mamíferos, los músculos comprenden conjuntos de células especializadas en transformar la energía química del ATP en mecánica generando fuerza o tensión, como respuesta a acontecimientos excitadores que ocurren en la membrana celular. Esta característica determina que los músculos se contraigan generando fuerza o tensión y produciendo movimiento, y generando calor contribuyendo a la homeostasis de la temperatura corporal. Todo ello, permite al animal realizar actividades tan opuestas como estar parado o correr, así como sustentar la función de los diferentes sistemas orgánicos.

En los animales domésticos existen dos tipos de músculo: estriado y liso. El músculo estriado, descrito por primera vez por el fisiólogo alemán Theodor W. Engelmann, recibe su nombre por la presencia en sus células de bandas o estriaciones transversales claras y oscuras visibles al microscopio (figura 4.1A). Se encuentra, bien insertándose a través de tendones en las estructuras óseas y que está sometido a un control voluntario por el sistema nervioso central, músculo esquelético, o bien formando parte del corazón, músculo cardíaco, que es un músculo involuntario controlado por un marcapasos intrínseco y regulado por el sistema nervioso autónomo. El músculo liso es un músculo involuntario que no presenta estriaciones debido a la disposición más desorganizada de los elementos contráctiles en las células, y forma parte de la pared de muchas vísceras huecas y de los vasos sanguíneos, y que está controlado por el sistema nervioso autónomo, neurotransmisores, hormonas y sustancias paracrinas. En todos estos tipos de músculo la contracción se genera por la interacción de las proteínas contráctiles actina y miosina al elevarse las concentraciones de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]$) intracelulares.

En el presente tema se estudia el fenómeno contráctil que lleva a la producción de fuerza o tensión en el músculo esquelético. El músculo esquelético está inervado por motoneuronas α que establecen conexiones con él a través de uniones neuromusculares, lo que permite su control por el sistema nervioso central. La contracción del músculo esquelético es un proceso complejo que se inicia con la producción de un potencial de acción en la motoneurona α, que determina la liberación de un neurotransmisor, acetilcolina (ACh) en la unión neuromuscular. La ACh, a su vez, se une a su receptor nicotínico específico generando un potencial de acción en la fibra muscular que es, en último término, el determinante de la contracción, como se verá más adelante en el capítulo 6 en el que se estudiará la transmisión sináptica en la unión neuromuscular.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Desde un punto de vista anatómico, los músculos esqueléticos están fuertemente adheridos a los huesos en sus extremos por medio de tendones constituidos por fibras de elastina y colágeno orientadas en serie con relación a las fibras musculares, que transmiten las contracciones musculares a los huesos permitiendo, de esta manera, el movimiento. El origen, es el lugar de inserción de un músculo proximal al tronco, mientras que la inserción es el extremo distal del músculo con relación al tronco y es, además, el más móvil. En las articulaciones móviles, como las de las extremidades, los músculos rodean la articulación y cuando la contracción de un músculo las mueve acercando los huesos de la misma, el movimiento se denomina flexión y los músculos, flexores; por el contrario, si la contracción de un músculo los aleja, el movimiento se denomina extensión y los músculos, extensores. Por ello, al conjunto de músculos flexores y extensores de una articulación se les llama músculos antagonistas. Así, en una articulación, cuando un músculo se contrae, el antagonista ha de relajarse para realizar el movimiento adecuadamente.

El músculo esquelético está formado por un vientre central y dos tendones en sus extremos. El músculo está rodeado por una serie vainas de tejido conjuntivo que mantienen su forma y le proporcionan el elemento elástico necesario para la contracción. El epimisio, la más externa, es una capa de tejido conjuntivo denso que envuelve a todo el músculo y que se extiende hasta el tendón. El perimisio proviene del epimisio y rodea los haces o fascículos de fibras musculares. El endomisio es una delicada capa de fibras reticulares y matriz extracelular que rodea cada célula muscular. Los vasos sanguíneos y los nervios utilizan estas vainas de tejido conjuntivo para alcanzar el interior del músculo. Cada célula muscular esquelética está irrigada por una profusa red capilar flexible capaz de adaptarse a los ciclos de contracción-relajación. Las vainas de tejido conjuntivo se fusionan y los fascículos musculares irradiados se entrecruzan en cada extremo del músculo con el tejido conjuntivo denso regular del tendón para originar la unión miotendinosa por la que el tendón se ancla en el hueso fuertemente (figura 4.1B).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

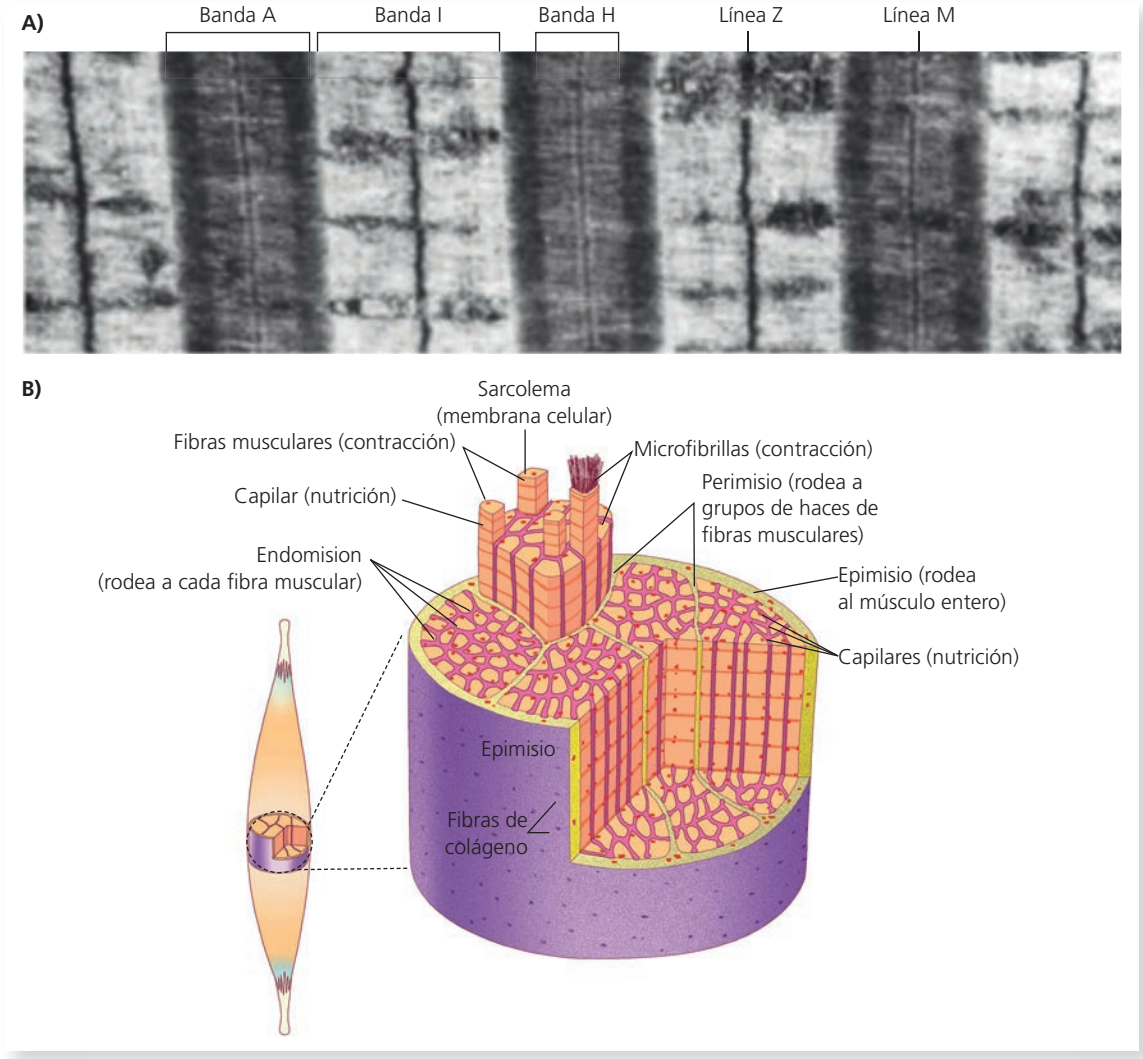


Figura 4.1 Organización del músculo esquelético. **A)** Microfotografía electrónica del músculo gastrocnemio (gemelos) humano. **B)** Esquema de la organización del músculo estriado esquelético. A la izquierda, abajo, el esquema del músculo del cual se extrajo el segmento representado en la figura más grande, a la derecha.

El músculo esquelético se organiza como un conjunto que agrupa a un número variable de células o fibras musculares cilíndricas (100-10.000 células y 5-100 µm de diámetro) rodeadas por una membrana celular o sarcolema, que pueden ser muy largas y que se extienden a lo largo del músculo desde el tendón de origen al de inserción; cada fibra está rodeada de endomisio y contiene una red capilar. Las fibras musculares son multinucleadas, ya que cada una de ellas deriva embriológicamente de la unión de varias células más pequeñas, los mioblastos, que cuando se alinean y fusionan mantienen sus núcleos cerca de la superficie en la fibra adulta el músculo (figura 4.2A). Al lado de las fibras musculares se encuentran las células satélite, células madre, que cuando se activan dan lugar a fibras musculares. Las estructuras principales de las fibras musculares son las miofibrillas. Cada miofibrilla está compuesta por diferentes tipos de proteínas: los filamentos que integran las miofibrillas poseen las proteínas contráctiles actina y miosina; las proteínas reguladoras troponina y tropomiosina y las grandes proteínas accesorias titina y nebulina, entre otras. Los filamentos contráctiles son de dos tipos: gruesos de miosina (15 nm de diámetro y 1,6 µm de longitud) y finos de actina (9 nm de diámetro y 1 µm de longitud) (figura 4.2B). A lo largo de las miofibrillas, orientadas transversalmente y a intervalos regulares (2,3 µm), se encuentran unas formaciones reticulares de naturaleza proteica, los discos Z, que están integrados por α-actinina. Cuando estos discos se observan lateralmente,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

aparecen como líneas estrechas, densas y en zigzag, denominadas líneas Z (del alemán *zwischen*, entre). La separación entre dos líneas Z consecutivas constituye la unidad funcional contráctil del músculo, el sarcómero, que se repite a lo largo del eje de la miofibrilla cada 2,3 µm. Los filamentos finos se unen a ambos lados de la línea Z y, colocados entre ellos, se sitúan los filamentos gruesos, ocupando la zona central del sarcómero. Esta disposición determina que el espacio ocupado exclusivamente por los filamentos finos a los lados de la línea Z aparezca al microscopio como una zona clara (isotrópica a la luz polarizada) llamada banda I. El sarcómero presenta también una zona oscura (anisotrópica a la luz polarizada) que abarca la longitud de los filamentos gruesos y que está integrada por estos y por los extremos de los filamentos finos. Esta zona, banda A, presenta una parte central más clara, zona H (del alemán *helles*, claro), que contiene la porción de los filamentos gruesos que no se solapan con los finos. En el centro del sarcómero aparece una línea más densa, línea M (del alemán *Mittle*, medio), que corresponde a la zona de unión de los filamentos gruesos a través de unas proteínas estructurales la miomesina y la proteína C (figura 4.2C). La alternancia de bandas claras y oscuras otorga el aspecto estriado al músculo esquelético. La regularidad estructural del sarcómero en los vertebrados es muy grande. Una sección transversal de la zona donde los filamentos gruesos y finos se solapan muestra cómo los filamentos se disponen en una red hexagonal, de manera que cada filamento grueso está rodeado por seis finos y cada filamento fino por tres gruesos (figura 4.2D).

La fibra muscular esquelética tiene un retículo sarcoplásmico (RS) bien desarrollado. El RS envuelve a las miofibrillas y está formado por un sistema de túbulos longitudinales que se extienden por todo el sarcómero y que presentan en sus extremos unas dilataciones, las cisternas terminales, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la [Ca^{2+}] intracelular. El sarcolema, o membrana celular, presenta una serie de invaginaciones que se introducen en la profundidad de la fibra muscular y que son una extensión del espacio extracelular, el sistema tubular transverso o túbulos T. Los túbulos T se sitúan en el límite de las bandas A e I cerca de las cisternas terminales del RS, por lo que sus aberturas están regularmente distribuidas a lo largo de la membrana de la fibra muscular por su orientación en cada sarcómero. Las membranas de los túbulos T y de las cisternas terminales del RS adyacentes forman una **tríada** en la que ambos elementos están separados por una distancia de unos 15 nm. Los túbulos T llevan los potenciales de acción hasta la profundidad de la fibra muscular facilitando que lleguen a las cisternas terminales simultáneamente. Es en las cisternas terminales donde se produce la liberación del Ca^{2+} necesario para la contracción y en el sistema de túbulos longitudinales del RS donde se encuentran expresadas un número elevado de bombas de Ca^{2+} ATPasa del RS (SERCA, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco endoplásmico) encargadas de la recaptación de Ca^{2+} al RS dando lugar a la relajación del músculo (figura 4.2B). Entre las miofibrillas se encuentran numerosos gránulos de glucógeno y muchas mitocondrias. El glucógeno, es la forma de almacenar glucosa y las mitocondrias proporcionan la mayor parte del ATP necesario para la contracción muscular (véase más adelante).

CARACTERÍSTICAS DE LOS FILAMENTOS CONTRÁCTILES

Los filamentos contráctiles son de dos tipos: gruesos y finos. Los filamentos gruesos están integrados mayoritariamente por miosina (250 moléculas por filamento). Además de esta, existen otras proteínas, como la proteína gigante elástica titina (>3.000 kDa), que se extiende desde el disco Z hasta la línea M colaborando al mantenimiento de una disposición ordenada de los filamentos gruesos, alineándolos y proporcionando elasticidad y estabilidad a la miosina. La miosina representa alrededor del 44 % del componente proteico total de la miofibrilla. Es una proteína compleja (480 kDa) formada por seis cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas grandes (200 kDa) y cuatro cadenas ligeras (20 kDa). Cada cadena pesada presenta una estructura α-helicoidal que termina en un extremo globular. Las dos cadenas pesadas se entrelazan formando una espiral, en uno de cuyos extremos, proyectándose lateralmente, se encuentra unida a las dos cabezas globulares, que tienen una bisagra elástica que permite a las cabezas pivotar sobre su punto de unión a dichas cadenas. Las cadenas ligeras se asocian de dos en dos con las dos cabezas globulares de cada cadena pesada (figura 4.2E).

La cabeza de miosina tiene una gran actividad ATPasa, lo que le permite hidrolizar la molécula de ATP, en adenosindifosfato (ADP) y fósforo inorgánico (Pi), y utilizar la energía procedente del enlace fosfato de alta energía para aportar la energía al proceso de contracción. Las moléculas de miosina se polimerizan de una manera muy específica en el citoplasma para formar el filamento grueso. Las moléculas se orientan en direcciones opuestas –orientación bipolar–, uniéndose, a través de sus

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

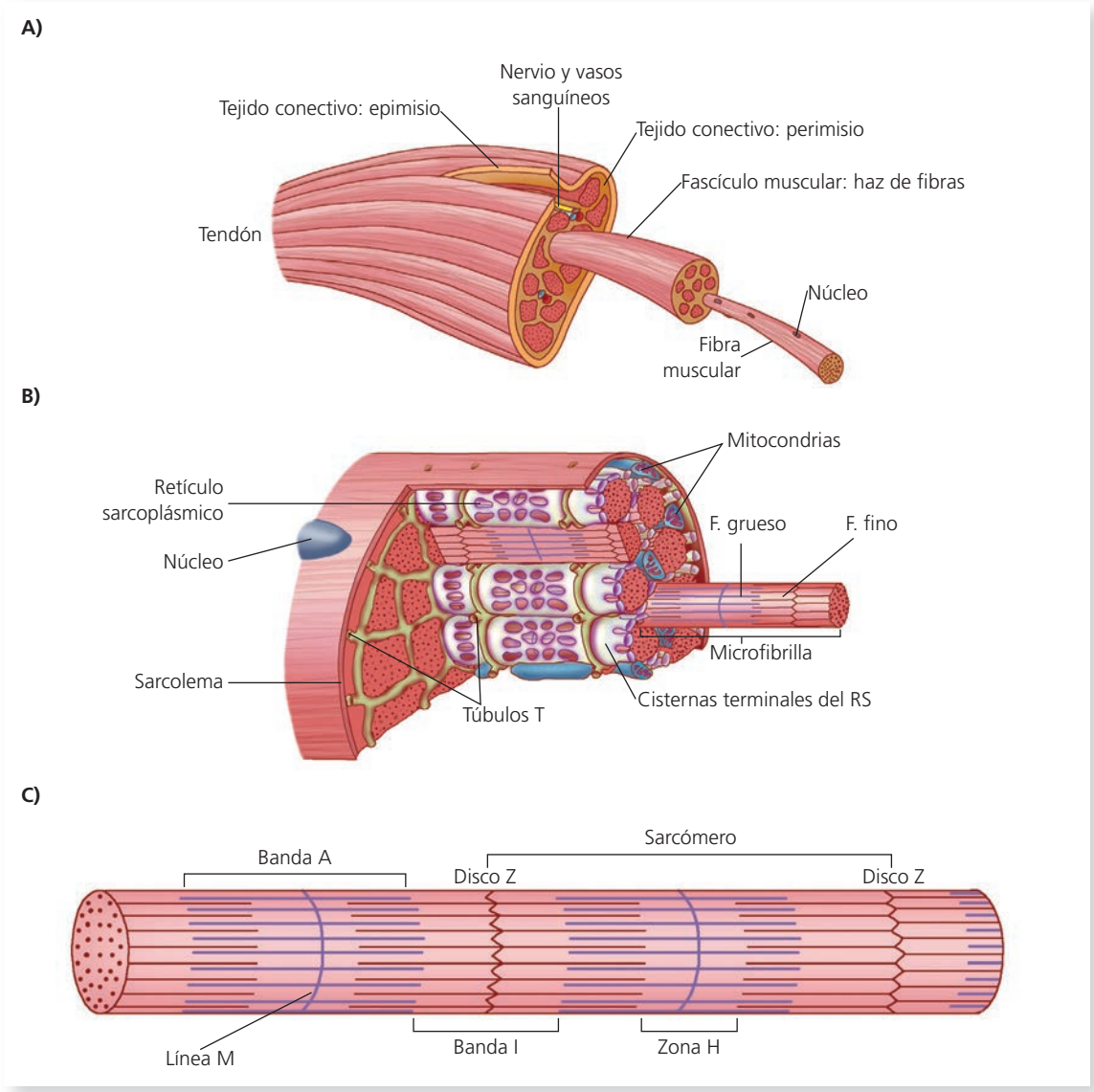


Figura 4.2 Representación esquemática de un músculo esquelético. **A)** Músculo esquelético con las vainas de tejido conectivo. Epimisio y perimisio, los fascículos y haces de fibras musculares. **B)** Fibra muscular esquelética. Miofibrillas con el retículo sarcoplásmico y el sistema de túbulos T, y mitocondrias. **C)** Patrón de estriaciones y bandas del sarcómero (2-2,5 µm). *(Continúa en la página siguiente).*

colas -agrupación cola con cola- mientras que las zonas que engloban a la doble cabeza y a la unión con la cola se proyectan lateralmente. El resultado final es un filamento grueso con una serie de prominencias laterales y una zona central desnuda que carece de ellas. Las prominencias laterales tienen la capacidad de articularse y se denominan enlaces o puentes cruzados, ya que a través de ellos los filamentos gruesos se unen a los filamentos finos. Los puentes cruzados se disponen helicoidalmente proyectándose hacia los seis filamentos finos que rodean cada filamento grueso (figura 4.2F).

Los filamentos finos están integrados por una proteína contráctil, actina, y dos proteínas reguladoras, tropomiosina y troponina. La actina que forma parte de los filamentos finos, actina F (actina filamentosa), es una proteína dispuesta en una doble cadena enrollada helicoidalmente de 1 µm de longitud. Se origina por la polimerización en el citoplasma de monómeros de actina G (actina globular), los cuales se disponen de tal manera que cada banda de la hélice integra a catorce monómeros. Cada monómero de actina G presenta un lugar de unión activo a través del cual los puentes de unión

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

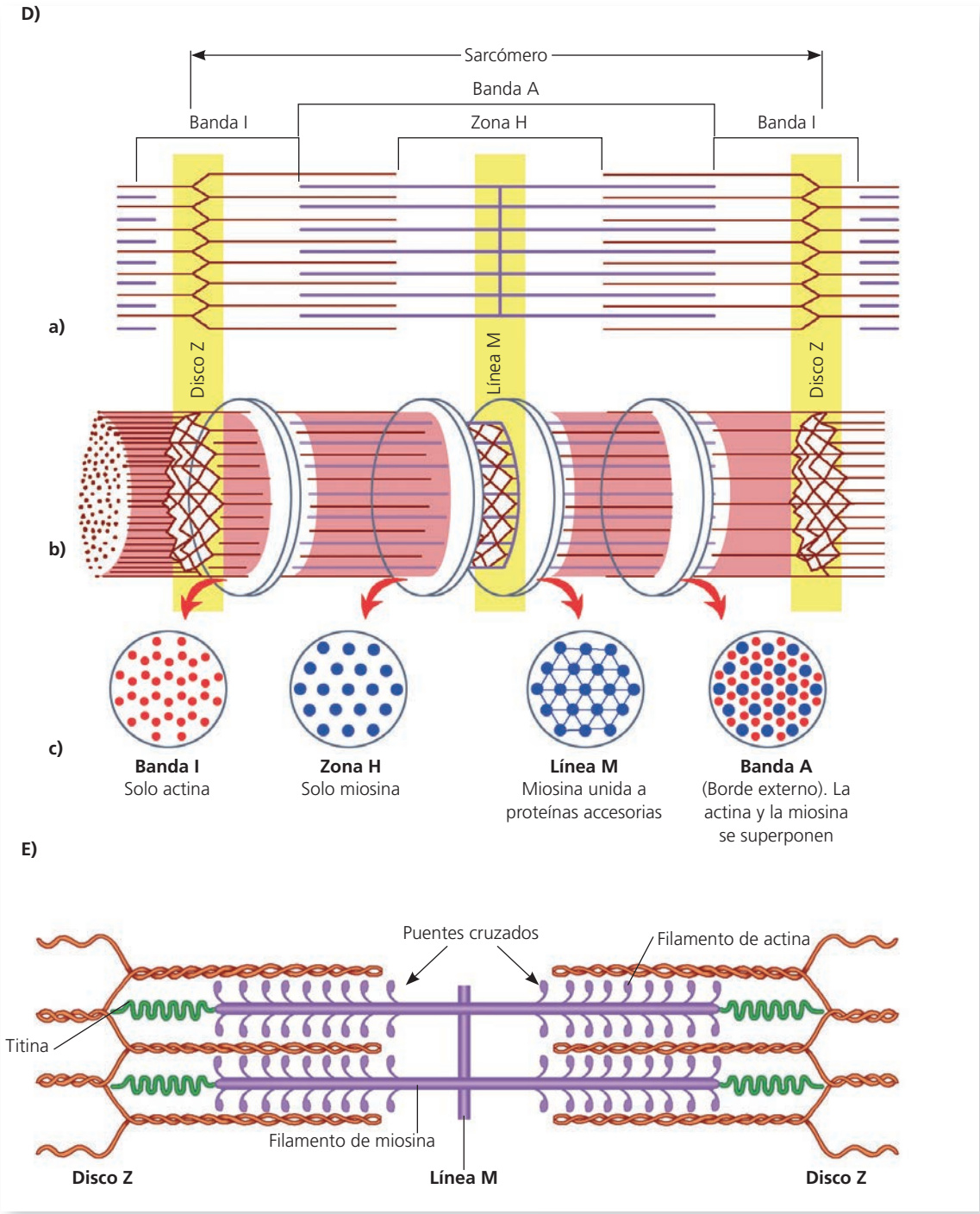


Figura 4.2 ***(Cont.)*** **D)** Secciones transversales que muestran el patrón hexagonal de distribución de los filamentos en diferentes lugares del sarcómero. **E)** Distribución de los filamentos finos y gruesos los puentes cruzados y la Titina del sarcómero (2-2,5 µm). *(Continúa en la página siguiente).*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

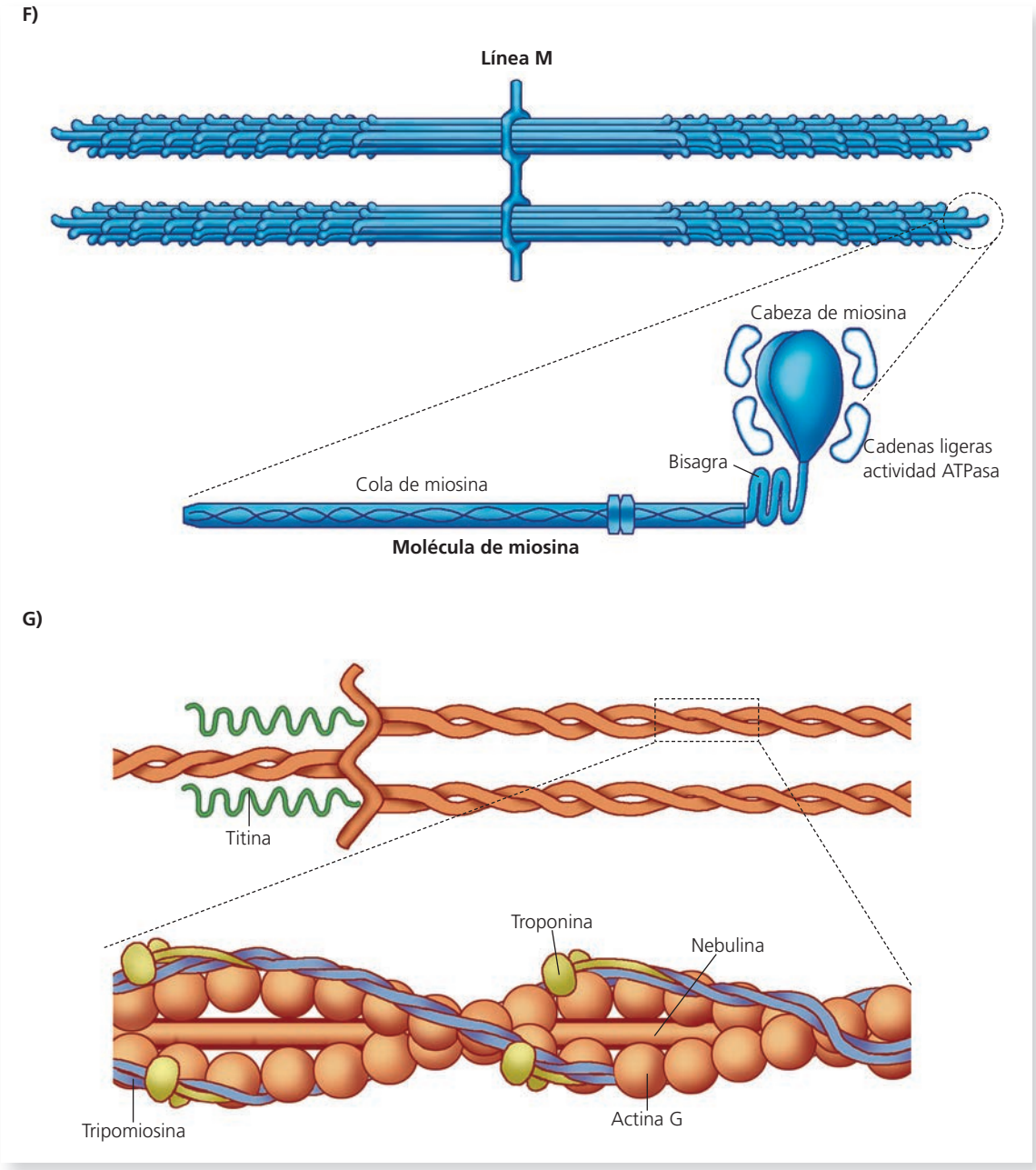


Figura 4.2 ***(Cont.)*** **F)** Filamento grueso de miosina mostrando las cadenas ligeras asociadas de dos en dos con el extremo globular de cada una de las cadenas pesadas. **G)** Filamento fino con sus componentes proteicos: actina (proteína contráctil), tropomiosina y troponina (proteínas reguladoras), y nebulina. *(Continúa en la página siguiente).*

de los filamentos gruesos interactúan con los filamentos finos. Además otra proteína, la nebulina, que es una proteína gigante (700 a 900 kDa) no elástica, se dispone a lo largo de filamentos delgados y se fija en el disco Z, ayudando a alinear los filamentos de actina en el sarcómero y parece ser que regularía el crecimiento del filamento delgado. La actina se caracteriza por unirse estrechamente a la miosina. La tropomiosina (70 kDa) es una proteína alargada (40 nm de longitud) que está formada por dos cadenas polipeptídicas de estructura α-helicoidal enrolladas entre sí. En el filamento fino, la tropomiosina se coloca a lo largo del surco que forman las cadenas que integran la actina F, extendiéndose el espacio comprendido por siete monómeros de actina G. Cuando el músculo está en reposo, la disposición de la tropomiosina en el filamento fino impide la interacción de la actina y la miosina. La troponina es una proteína globular que está integrada por tres subunidades: T, C, e I.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

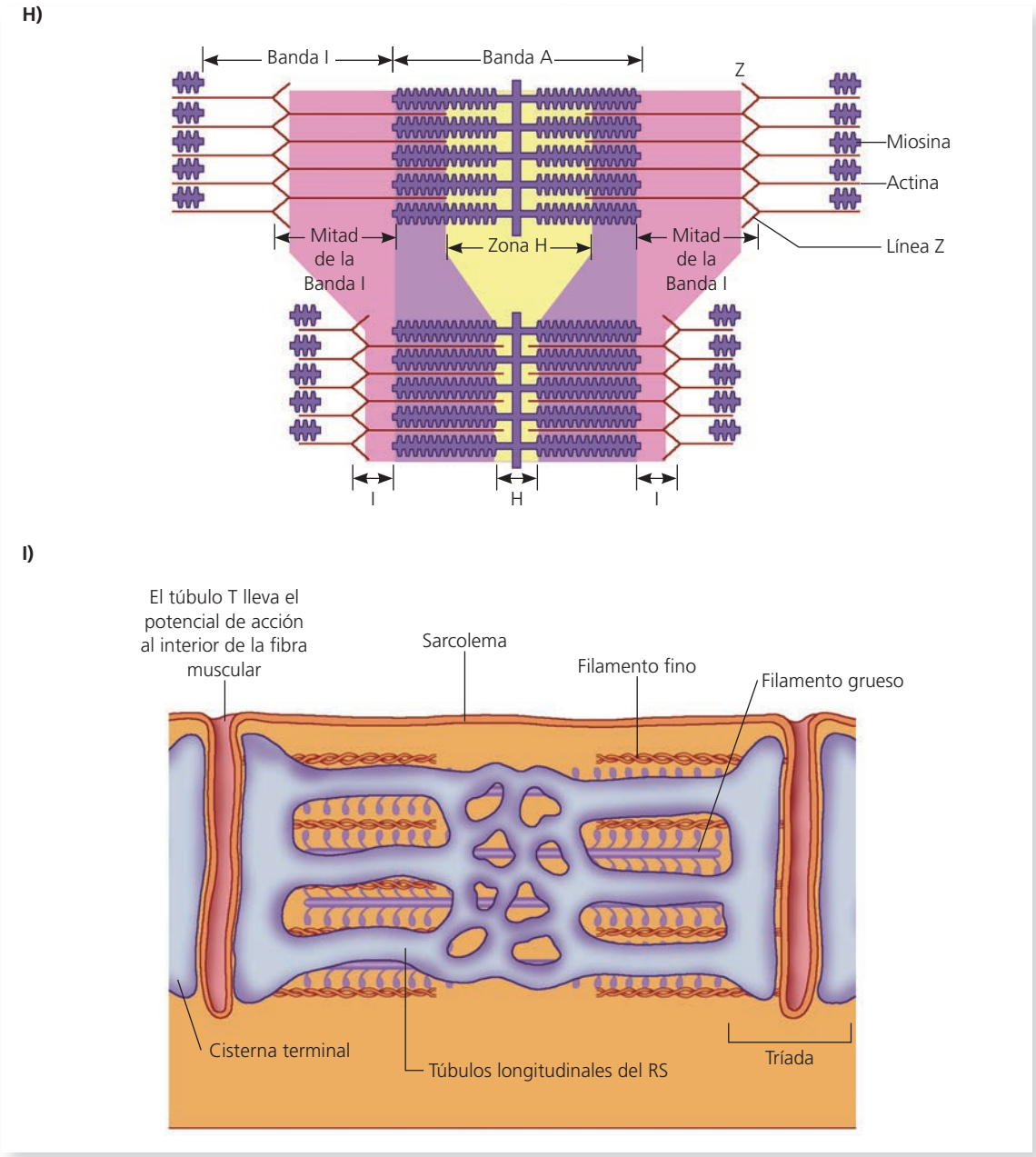


Figura 4.2 ***(Cont.)*** **H)** Ordenación de los filamentos gruesos y finos en el sarcómero relajado y contraído. **I)** Distribución de los túbulos longitudinales del RS y de las cisternas terminales asociadas a los túbulos T, formando tríadas.

La molécula de troponina se sitúa sobre la de tropomiosina y, por tanto, condiciona la posición del filamento de tropomiosina sobre el de actina. La troponina T (37 kDa) se une a la tropomiosina y a las troponinas C e I. La troponina I (troponina inhibidora) (21 kDa) actúa en reposo inhibiendo la unión de la actina con los puentes de unión de la miosina, interacciona con las troponinas T y C e impide a la tropomiosina dejar libres los lugares de unión de la actina. La troponina C (18 kDa), colocada entre las subunidades T e I, tiene la capacidad de unirse con el Ca^{2+} y presenta dos sitios de unión de baja afinidad (I y II) y dos de alta afinidad (III y IV). Cuando el músculo está en reposo los lugares de alta afinidad están ocupados por Ca^{2+} y los de baja afinidad están vacíos, los primeros pueden ser también ocupados por el magnesio, que en esos lugares compite con el Ca^{2+} (figura 4.2G).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

La contracción muscular requiere un incremento de la [Ca^{2+}] intracelular que da lugar a la interacción molecular entre las proteínas -actina y miosina- que forman los filamentos contráctiles, lo que lleva a un deslizamiento de los filamentos finos sobre los filamentos gruesos. La disposición de los filamentos finos, anclados en las líneas Z, determina que su deslizamiento se produzca hacia el centro del sarcómero, aproximando las líneas Z y acortando su longitud (aproximadamente 1 µm). Como cada miofibrilla está formada por numerosos sarcómeros, el resultado final de la contracción es el acortamiento del sarcómero, las miofibrillas, la fibra muscular y el músculo (figura 4.2H).

El deslizamiento de unos filamentos sobre otros no modifica su longitud. Cuando se produce la contracción, la banda A se mantiene constante mientras que las bandas I y H se estrechan, lo que indica que solo se incrementa el grado de solapamiento entre los filamentos permaneciendo constante su longitud (figura 4.2H). El deslizamiento de los filamentos explica el acortamiento del sarcómero, pero ¿cómo se deslizan los filamentos? El movimiento de los filamentos finos hacia el centro del sarcómero se debe a que, entre las cabezas de los puentes de unión de la cadena ligera de miosina y la actina, se forman y se destruyen, de manera repetida, unas uniones denominadas enlaces o puentes cruzados. La cabeza de un puente de unión, una vez adosada a la actina, sufre un cambio de conformación "golpe de fuerza" (gira 45º) que empuja al filamento fino hacia el centro del sarcómero. A continuación, el enlace cruzado se rompe, la cabeza recupera su configuración primaria, vuelve a unirse con la actina en otro punto más alejado de ella, y sufre un nuevo cambio de conformación empujando de nuevo al filamento fino más hacia el centro.

La energía para este proceso se obtiene de la hidrólisis del ATP. En reposo, las cabezas de miosina están unidas al ADP y está en posición perpendicular (90º) con respecto a la actina, que no tiene Ca^{2+} unido con el complejo troponina-tropomiosina (figura 4-3A). El Ca^{2+} se une al complejo troponina-tropomiosina e induce un cambio en la conformación del filamento delgado que permite que las cabezas de miosina formen puentes cruzados con la actina (figura 4.3B). Las cabezas de miosina giran 45º y dan un golpe de fuerza que mueve la actina unida hacia el centro del sarcómero, generando una tensión o fuerza, que acorta la fibra muscular (figura 4.3C). Al final del golpe de fuerza, el ATP se une con un nuevo sitio expuesto de la miosina y produce la rotura del enlace con el filamento de actina (figura 4.3D). Esta separación permite que el ATP sea de nuevo hidrolizado, debido a la gran actividad ATPasa de la cabeza de miosina, en ADP y Pi con lo cual la miosina vuelve a "activarse", gira perpendicularmente (90º) y queda dispuesta para unirse de nuevo a otro lugar de la actina más alejado del anterior, de este modo el ciclo vuelve a comenzar y el filamento fino es desplazado de nuevo hacia el centro del sarcómero (figura 4.3E). La fuerza o tensión que desarrolla el músculo va a estar relacionada con el número de enlaces que se forman entre la actina y la miosina. La acción de los enlaces cruzados puede desplazar el filamento de actina unos 10 nm.

En este esquema, el ATP desempeña un papel crucial ya que, por un lado, con su disociación proporciona la energía para el movimiento del filamento fino y, por otro lado, provoca la ruptura de la unión actina-miosina. Ello determina que cuando el nivel de ATP en la célula desciende por debajo de un límite (muerte del animal), los enlaces cruzados se transforman en permanentes apareciendo la rigidez post mortem o *rigor mortis*, hasta que las enzimas proteolíticas de la célula en descomposición degradan las proteínas.

Regulación del Mecanismo Contráctil

De lo expuesto anteriormente se desprende que la interacción de la actina y la miosina, es decir, el mecanismo de deslizamiento, se puede realizar siempre que haya ATP. Ahora bien, existe un control del mecanismo de deslizamiento que va a determinar su puesta en marcha únicamente cuando hay una demanda de contracción al músculo, ya que de lo contrario, la formación y disolución de enlaces cruzados entre actina y miosina seria continua. La llave controladora del mecanismo de deslizamiento es la [Ca^{2+}] en el líquido intracelular. El incremento de la [Ca^{2+}] hasta 1 µM o más determina el inicio y posterior desarrollo del mecanismo de deslizamiento. Por el contrario, la disminución de la [Ca^{2+}] por debajo de 0,1 µM provoca el cese de la interacción de la actina y la miosina, lo que lleva a la fibra muscular a su estado de reposo. El papel regulador del Ca^{2+} se pone de manifiesto gracias a la capacidad que tiene este ion para activar un mecanismo molecular que, sin su presencia, impide la interacción de la actina y la miosina. El mecanismo que inhibe la interacción de los filamentos está representado por las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina. Cuando los niveles de [Ca^{2+}] son bajos (<0,1 µM)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

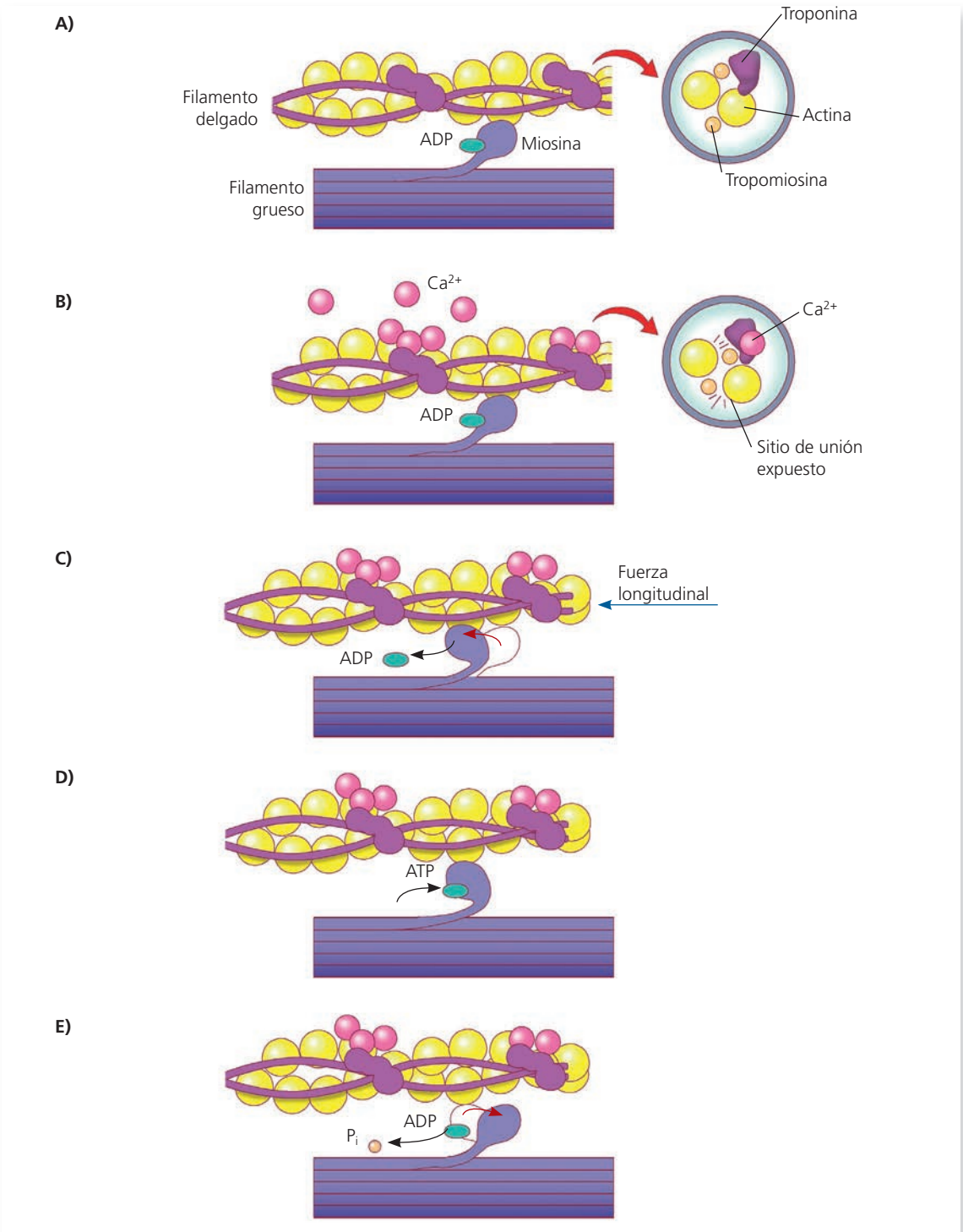


Figura 4.3 Golpe de fuerza de la miosina en el músculo estriado. **A)** En reposo, las cabezas de miosina están unidas al ADP y está en posición perpendicular (90º) con respecto a la actina, que no tiene Ca^{2+} unido con el complejo troponina-tropomiosina. **B)** El Ca^{2+} unido al complejo troponina-tropomiosina induce un cambio en la conformación del filamento delgado que permite que las cabezas de miosina formen puentes cruzados con la actina. **C)** Las cabezas de miosina giran 45º y da un golpe de fuerza que mueve la actina unida y acortan la fibra muscular. **D)** Al final del golpe de fuerza, el ATP se une con un nuevo sitio expuesto produce la rotura del enlace con el filamento de actina. **E)** Esta separación permite que el ATP sea de nuevo hidrolizado, con lo cual la miosina vuelve a "activarse" y a estar dispuesta para unirse de nuevo a otro lugar de la actina más alejado del anterior, de este modo el ciclo vuelve a comenzar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

–la fibra está relajada–, la tropomiosina se coloca en el filamento fino de tal manera que bloquea los lugares de unión que tiene la actina para la miosina, por lo que las cabezas de los enlaces o puentes de unión de la miosina no pueden interactuar con ellos (figura 4.4A). En esta labor de bloqueo, la tropomiosina es "*ayudada*" por la troponina, la cual se dispone de tal forma que, a través de su fracción inhibidora (troponina I), obliga a aquella a mantenerse sobre los lugares de unión de la actina. Cuando la [Ca^{2+}] intracelular aumenta a niveles micromolares, los iones de Ca^{2+} se unen a los sitios de unión al Ca^{2+} de baja afinidad de la troponina C (fracción de la troponina unida al Ca^{2+}). Esta unión determina un cambio conformacional en la molécula de la troponina de tal manera que deja de actuar sobre la tropomiosina, la cual se desliza hacia el fondo del surco que forman las dos cadenas de polímeros de actina G, con lo que quedan al descubierto los lugares de unión de esta; así los puentes de unión de la miosina pueden unirse a ellos provocando el movimiento de los filamentos (figura 4.4B).

En el músculo esquelético, el Ca^{2+} que participa en el proceso contráctil proviene de un depósito intracelular de Ca^{2+}, el RS, que se halla dispuesto como una red tubular membranosa, rodeando cada sarcómero y cada miofibrilla, orientada longitudinalmente, y que en sus extremos presenta unas dilataciones en forma de saco, las *cisternas terminales* (figura 4.2I). El RS almacena Ca^{2+} en una concentración incluso 10.000 veces mayor que la del citoplasma. La mayor parte del Ca^{2+} almacenado está unido a la proteína calsecuestrina (CASQ) y calreticulina, entre otras. La CASQ es una proteína quelante de Ca^{2+} de baja afinidad, que se localiza en las cisternas terminales del RS y que tiene la capacidad de unir hasta 80 iones de Ca^{2+} por molécula, estableciendo un gradiente de concentración favorable para el Ca^{2+}, que facilita la salida del ion desde el RS al sarcoplasma tras abrirse el canal del receptor de rianodiona (RyR), el mayor

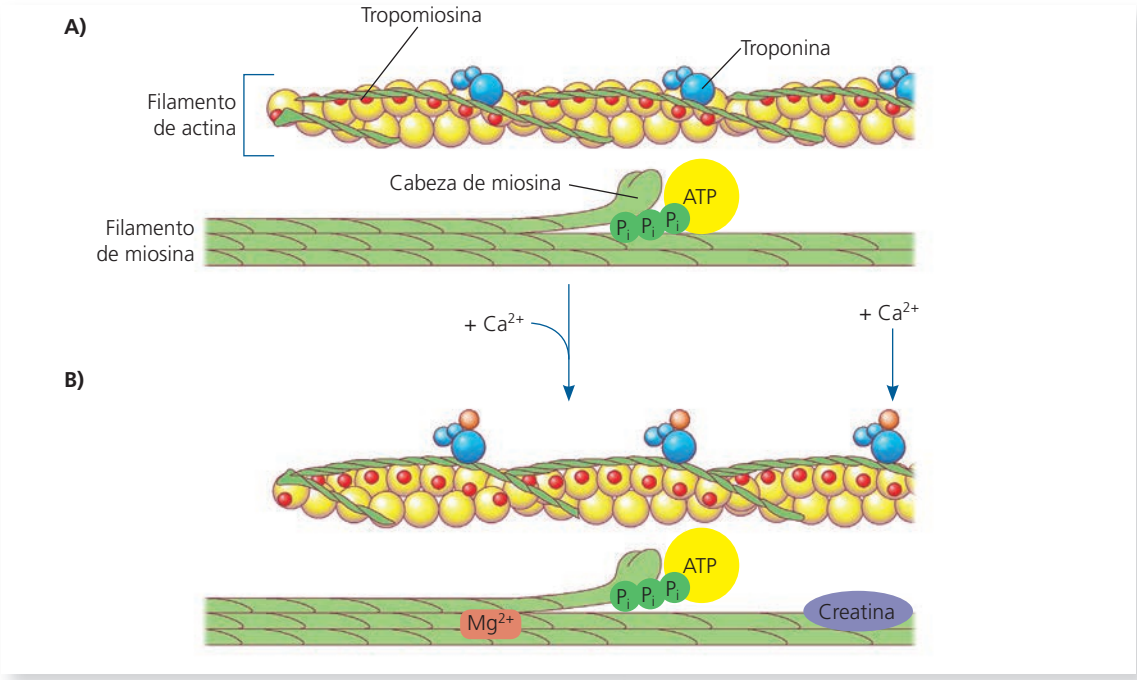


Figura 4.4 Papel regulador del Ca^{2+} en la interacción actina-miosina. La unión del Ca^{2+} a la troponina C modifica la disposición de la tropomiosina sobre el filamento de actina, permitiendo la unión de la cabeza de miosina con la actina. **A)** Cuando la fibra está relajada los niveles de Ca^{2+} son bajos, la tropomiosina se coloca en el filamento fino de tal manera que bloquea los lugares de unión que tiene la actina, por lo que las cabezas de los enlaces o puentes de unión de la miosina no pueden interactuar con ellos. En esta labor de bloqueo, la tropomiosina es "ayudada" por la troponina, la cual se dispone de tal forma que, a través de la troponina I, obliga a aquella a mantenerse sobre los lugares de unión de la actina. **B)** Cuando el Ca^{2+} intracelular aumenta, los iones de Ca^{2+} se unen a los sitios de unión al Ca^{2+} de baja afinidad de la troponina C, lo que determina un cambio de conformación en la molécula de la troponina de tal forma que deja de actuar sobre la tropomiosina, la cual se desliza hacia el fondo del surco que forman las dos cadenas de polímeros de actina G, con lo que quedan al descubierto los lugares de unión de esta; de este modo los puentes de unión de la miosina pueden unirse a ellos provocando el movimiento de los filamentos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

canal de Ca^{2+} del organismo, cuya isoforma RyR1 se expresa en el RS del músculo esquelético. Además, la CASQ tiene la capacidad de influir sobre la actividad del canal RyR1 por interacción mecánica. Por otro lado, en el músculo esquelético se expresan dos isoformas de CASQ, 1 y 2, la isoforma 1 se expresa en fibras rápidas tipo II mientras que la 2 lo hace en las fibras lentas tipo I, por lo que se considera que contribuye de manera importante al manejo del Ca^{2+} en miofibrillas con características contráctiles diferentes.

La importancia funcional del RS radica en que suministra el Ca^{2+} para la contracción, a través de canales RyR1, y, cuando esta cesa, lo capta de nuevo a su interior. La labor de recaptación del ion la realiza gracias a que posee una bomba SERCA1 preferentemente localizada en los túbulos longitudinales del RS y relacionada con la sarcalumenina (SAR) –abundante también en los músculos cardiaco y liso– implicada en la captación de Ca^{2+} y en la transferencia de los iones de Ca^{2+} desde los túbulos longitudinales del RS a las cisternas terminales a la espera de su liberación. Por otro lado, la SAR también puede modular la actividad del RyR1 y, por tanto, la liberación de Ca^{2+} del RS, ya que se ha descrito que esta se colocaliza e interactúa con la SERCA1 existiendo un vínculo entre la captación, el almacenamiento y la liberación de Ca^{2+} por el RS. La energía para el funcionamiento de la SERCA1 se la proporciona el ATP, de tal manera que la hidrólisis de una molécula de ATP sirve para transportar dos iones de Ca^{2+} al interior del RS. El importante papel del RS como suministrador de Ca^{2+} para la contracción se pone de manifiesto por el hecho de que una fibra muscular esquelética sumergida en una solución carente de este ion puede contraerse varias veces, lo que indica que la fuente de Ca^{2+} activador no proviene del espacio extracelular de la fibra, sino de los depósitos intracelulares, fundamentalmente del RS (figura 4.2I).

Acoplamiento excitación-contracción

El determinante fundamental de la liberación de Ca^{2+} por el RS lo constituye la génesis de un potencial de acción en la fibra muscular. La transmisión del potencial de acción por la motoneurona α que inerva la fibra muscular llega a la unión neuromuscular, situada en la parte media de la fibra muscular y, por entrada de Ca^{2+}, se libera ACh que se une a receptores colinérgicos nicotínicos y origina un potencial de placa terminal que da lugar a un potencial de acción en la fibra muscular induciendo la liberación de Ca^{2+} del RS, desencadenándose el fenómeno contráctil. El potencial de acción de la fibra muscular esquelética es muy corto (2-4 ms) y su velocidad de conducción (5 m/s) es menor que en las fibras nerviosas. En reposo, el potencial de membrana de la fibra muscular es de alrededor de –90 mV, el potencial de placa terminal da lugar a la activación de canales de Na^+ voltaje-dependientes tipo $Na_v1.4$ y al inicio de la fase de despolarización rápida debida a la entrada de Na^+ a través de canales de Na^+ voltaje-dependientes, muy abundantes en el sarcolema, llegando a alcanzar valores positivos de alrededor de +20 mV, los canales de Na^+ se inactivan y comienza la fase de repolarización por la salida de K^+ a través de canales de K^+ voltaje-dependientes –fundamentalmente del tipo $K_v1.1$–, una vez alcanzado el estado de reposo se restauran los niveles en las concentraciones de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana por la actividad de las bombas Na-K ATPasa del sarcolema.

Este potencial de acción se mueve por el sarcolema como una onda despolarizante. El sarcolema de la fibra muscular está relativamente alejado de las miofibrillas y por ello su despolarización no es suficiente para provocar la contracción. ¿Cómo llega el potencial de acción generado en el sarcolema a la profundidad de la fibra muscular? La respuesta está en unas invaginaciones estrechas del sarcolema denominadas túbulos transversos o túbulos T, que en su conjunto forman el sistema tubular transverso. Los túbulos T se proyectan desde el sarcolema hacia el interior de la fibra formando redes a través del citoplasma, de tal forma que rodean a las miofibrillas. En el músculo esquelético de los mamíferos cada sarcómero contiene dos redes de túbulos T situados en el límite de las bandas A e I cerca de los extremos de los filamentos de miosina. Los túbulos T conducen el potencial de acción desde el sarcolema hacia el interior de la fibra ya que su luz es una continuación del espacio extracelular y, de esta forma, la despolarización puede viajar alrededor de cada sarcómero. En el interior de la fibra, los túbulos T están en contacto cercano con las cisternas terminales del RS, las cuales se sitúan a ambos lados del túbulos, T constituyendo la tríada (figura 4.2I). A lo largo de la zona de contacto de unos 15 nm de anchura, las cisternas terminales emiten proyecciones o pies que aproximan todavía más ambas estructuras. Estas estructuras son canales de Ca^{2+} expresados en la membrana de las cisternas terminales del RS los RyR1 (500 kDa), y su activación da lugar a la liberación de Ca^{2+} por el RS siendo responsables de la elevación de la $[Ca^{2+}]$ intracelular por un mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (del inglés, CICR). El RyR1

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

está localizado en el sarcoplasma ocupando el espacio entre las cisternas del RS y los túbulos T. La membrana del túbulo T expresa un canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente tipo L ($Ca_v1.1$) denominado receptor de dihidropiridina (DHPR), compuesto por cinco subunidades ($\alpha1$, $\alpha2$, β, γ y δ). La subunidad $\alpha1$, que se une a fármacos del tipo dihidropiridinas –como nifedipina, verapamil o nitrendipina– parece ser que es la que interacciona mecánicamente con las proyecciones del RyR1. Así, la onda de despolarización del potencial de acción que viaja por la membrana del túbulo T genera un cambio conformacional en el DHPR de forma voltaje-dependiente, que es capaz de abrir mediante interacciones de proteínas, el R y R1 y liberar el Ca^{2+} del RS a favor de gradiente de concentración al sarcoplasma incrementando la [Ca^{2+}] intracelular dando lugar a la contracción, lo que se conoce como acoplamiento electromecánico (figura 4.5A,B).

Relajación

La repolarización de la fibra trae consigo el cese de la contracción y la recaptación de los iones de Ca^{2+} participantes por el RS, debido a la actividad de la bomba SERCA1 de su membrana. El mantenimiento de los niveles basales de la [Ca^{2+}] intracelular en estado de reposo (100 nM) se debe a la bomba ATPasa de Ca^{2+} (Ca ATPasa) y al intercambiador Na^+ Ca^{2+} (NCX), que introduce al sarcoplasma 3 iones de Na^+ por cada 1 de Ca^{2+} que extrae, del sarcolema de la fibra muscular, que actúan bombeando Ca^{2+} al exterior en contra de su gradiente de concentración. De esta forma, el sistema de almacenamiento del RS controla la distribución de Ca^{2+} dentro de la fibra, mientras que la [Ca^{2+}] intracelular está regulada por los sistemas situados en el sarcolema que determinan los niveles homeostáticos del ion. Al descender la [Ca^{2+}] intracelular, este se disocia de la troponina C, la tropomiosina se sitúa de nuevo sobre los lugares de unión de la actina para la miosina haciendo que se rompan los enlaces cruzados entre ambas y el sarcómero vuelve a su longitud de reposo (figura 4.5C). Parece ser que la titina es fundamental para la relajación, ya que se comporta como un muelle, comprimiéndose al máximo durante la contracción y retrocediendo cuando los enlaces cruzados entre actina y miosina se liberan.

CONTROL DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR

Unidad motora

La función primaria de los músculos esqueléticos es la de contraerse, permitiendo a los animales realizar actividades tan opuestas como moverse o permanecer en estación. Esta diversidad requiere que la contracción pueda realizarse a diferente velocidad o nivel de fuerza o tensión, en períodos cortos o largos, pero siempre con una precisión muy grande. Los músculos esqueléticos están bajo el control del sistema nervioso central e inervados por motoneuronas α, cuyos cuerpos celulares se encuentran localizados en el asta ventral de la sustancia gris de la médula espinal y en los núcleos motores de los pares craneales en el tronco del encéfalo. Cada motoneurona α establece contacto con varias fibras musculares extrafusales, a través de uniones neuromusculares situadas en el centro de cada fibra muscular. El conjunto que forma la motoneurona α con las fibras musculares que inerva se denomina **unidad motora**, término acuñado por Charles S. Sherrington. Los axones motores individuales se ramifican en el interior de los músculos para hacer sinapsis en numerosas fibras musculares distribuidas en una zona relativamente amplia en el interior del músculo, probablemente para que la fuerza contráctil de la unidad se propague uniformemente. La activación de una motoneurona α produce un potencial de acción que se propaga por el axón y sus ramas hasta llegar a las uniones neuromusculares en las fibras, una sola motoneurona α y sus fibras musculares que inerva en conjunto constituyen las unidad de fuerza más pequeña que puede producir un movimiento. La transmisión neuromuscular despolariza el sarcolema e inicia un potencial de acción que se propaga en ambas direcciones por cada una de las fibras que constituyen la unidad motora, provocando, tras un período de latencia, la contracción de las fibras musculares inervadas. A cada potencial de acción que se produce en la motoneurona α corresponde única y exclusivamente un potencial de acción en la fibra muscular. Así pues, todas las fibras musculares que corresponden a una unidad motora se contraen simultáneamente, por lo que la unidad motora es la unidad funcional contráctil del músculo. Además, cada fibra muscular independiente está inervada exclusivamente por una única motoneurona α.

El número de fibras musculares que componen una unidad motora, es decir, su tamaño varía dependiendo del tipo de músculo. Así los músculos que realizan movimientos precisos como los que regulan los movimientos oculares, la unidad motora

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

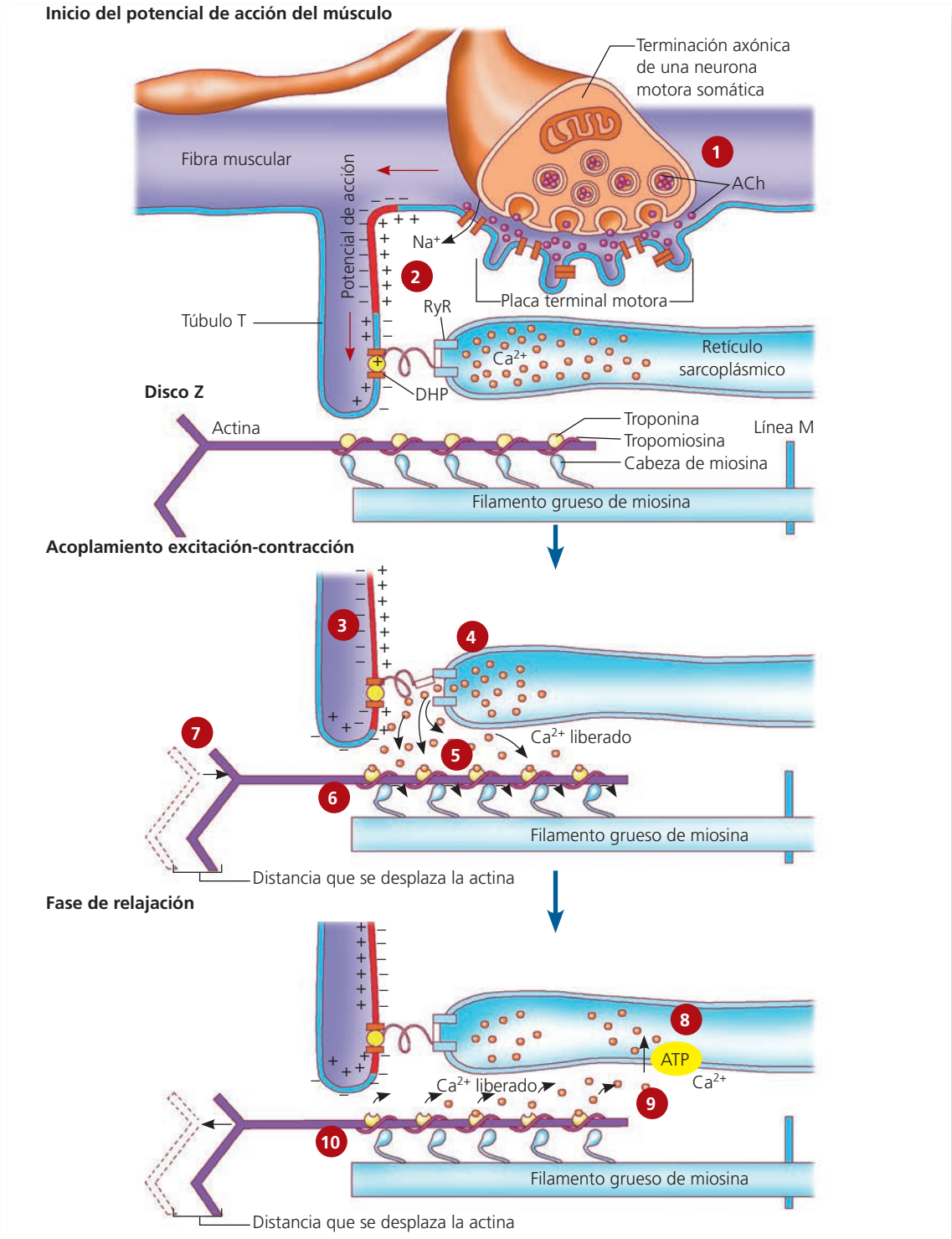


Figura 4.5 Acoplamiento excitación-contracción y relajación. Inicio del potencial de acción. 1: La motoneurona α libera ACh en la unión neuromuscular. 2: La entrada de Na^+ a través del receptor nicotínico genera un potencial de placa terminal. Acoplamiento excitación-contracción: 3: El potencial de acción discurre por los túbulos T y da lugar a un cambio conformacional en el DHPR. 4: El DHPR abre canales RyR y se libera Ca^{2+} desde el RS al sarcoplasma. 5: el Ca^{2+} se une a la troponina C. 6: Tiene lugar el golpe de fuerza de las cabeza de miosina. 7: El filamento de actina se desplaza hacia el centro del sarcómero dando lugar a la contracción. Relajación. 8: Las bombas SERCA1 bombean el Ca^{2+} al interior del RS. 9: la disminución de la $[Ca^{2+}]$ del sarcoplasma hace que el Ca^{2+} se separe de la troponina 10: La tropomiosina vuelve a cubrir los lugares de unión de la actina. Cuando las cabezas de miosina se desprenden, los elementos elásticos hacen que el sarcómero vuelva a su posición de reposo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

es tan pequeña que solo contiene de tres a cinco fibras musculares. Sin embargo, en los músculos que realizan movimientos groseros, como los de las extremidades y los posturales, las unidades motoras son las más grandes del orden de 2.000 en el músculo gastrocnemio (gemelos) lo que facilita poder caminar, correr, saltar, etc.

Tipos de fibras musculares

Los músculos esqueléticos están compuestos por tres tipos de fibras que se clasifican según su velocidad de contracción y su resistencia a la fatiga: *Fibras de contracción lenta o de tipo I* (por ejemplo, músculo sóleo de la pierna), *fibras de contracción rápida oxidativas glucolíticas de tipo IIA I* (por ejemplo, músculo recto externo del ojo) y *fibras de contracción rápida glucolíticas de tipo IIB* (por ejemplo, músculo gastrocnemio). Las fibras de tipo I y IIB representan los dos extremos diferenciados en cuanto a sus características. La actividad ATPasa de la miosina es menor en el caso de las fibras de tipo I que en las de tipo IIB; reflejo de la expresión de diferentes isoformas de miosina en estas. Las fibras de tipo I emplean como fuente de ATP la fosforilación oxidativa, es decir, son muy dependientes del metabolismo aerobio, mientras que la de tipo IIB utilizan fundamentalmente la vía de la glucólisis. Las fibras de tipo I también se denominan fibras lentas o rojas, debido a su moderada velocidad de acortamiento y a su riqueza en el pigmento rojo mioglobina. En el lado opuesto están las fibras de tipo IIB, denominadas rápidas o blancas. Morfológicamente las fibras de tipo I o lentas presentan un mayor contenido mitocondrial y un menor RS que las fibras IIB rápidas. Las fibras de tipo IIA son, en cierto modo, intermedias, ya que comparten características con los otros dos tipos. Las fibras IIA presentan, al igual que las de tipo I,una gran capacidad para formar ATP a través del metabolismo oxidativo, así como unabundante aporte capilar y de mioglobina transportadora de O_2, mientras que con las de tipo IIB comparten su alto nivel de glucógeno y la elevadaactividad ATPasa de la miosina. También existen diferencias entre la expresión de proteínas como la SERCA y la troponina C. Las isoformas de la SERCA 1 y 2 se expresan de diferente forma, la SERCA1 en las fibras tipo IIB y la SERCA2 en las de tipo I; siendo la actividad de la SERCA1 mayor que la de la SERCA2, resultando en que la recaptación de Ca^{2+} al RS sea más rápida en las de tipo IIB y acortando, de esta manera, la relajación de la fibra. También hay una expresión diferente de las isoformas de la troponina. Así, las fibras lentas expresan una isoforma de troponina C que solo tiene un lugar de unión de baja afinidad para el Ca^{2+} por lo que empiezan a desarrollar tensión con [Ca^{2+}] menores que las rápidas, cuya troponina C tiene dos lugares de unión de baja afinidad para el Ca^{2+}.

Las pequeñas motoneuronas α inervan un número relativamente pequeño de fibras musculares y forman unidades motoras que generan fuerzas pequeñas, mientras que las grandes motoneuronas α forman unidades motoras grandes que desarrollan fuerzas poderosas. Las diferentes fibras musculares se corresponden a su vez con otros tantos tipos de unidades motoras. En la mayoría de los músculos esqueléticos, las unidades motoras pequeñas inervan fibras musculares pequeñas "rojas", por su alto contenido en el pigmento rojo mioglobina, se contraen lentamente y desarrollan fuerzas relativamente pequeñas; pero, debido a su contenido en mioglobina, riqueza en mitocondrias y un rico lecho vascular, son resistentes a la fatiga. Estas unidades motoras pequeñas se llaman lentas, tipo S, (del inglés, *slow*) y están implicadas en la actividades que requieren contracciones musculares sostenidas, como el mantenimiento de la postura, y están compuestas por fibras de tipo I. Las grandes motoneuronas α inervan fibras musculares pálidas y grandes que generan mayor fuerza; sin embargo, tienen pocas mitocondrias y son, por tanto, fácilmente fatigables. Estas unidades se llaman FF (del inglés, *fast fatigable*), que son unidades rápidas y fatigables y están relacionadas con contracciones rápidas y potentes, pero solo durante breves períodos, y agrupan fibras musculares del tipo IIB. Una tercera clase de unidades motoras que tienen propiedades intermedias entre las otras dos, las unidades FR (del inglés *fast fatigue-resistant*), que son rápidas y resistentes a la fatiga, producen con rapidez fuerzas relativamente grandes y sostenidas, y generan alrededor del doble de fuerza que las unidades S, y están formadas por fibras de tipo IIA (tabla 4.1).

Tabla 4.1 Propiedades de las unidades motoras del músculo esquelético.

	Unidad motora Tipo I	Unidad motora Tipo II
Propiedades de la motoneurona α		
Diámetro del soma	Pequeño	Grande
Velocidad de conducción	Rápida	Muy rápida
Umbral respuesta	Alta	Baja

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

De lo expuesto hasta aquí se podría desprender que el músculo esquelético es un ente invariable. Sin embargo, el músculo es uno de los tejidos corporales con mayor capacidad de adaptación a los cambios que se le exigen durante la vida, fenómeno denominado "plasticidad". En este sentido, la función del músculo puede alterarse por cambios en su actividad e inervación que llevan a modificaciones morfológicas y metabólicas de sus fibras. Una actividad muscular sostenida, durante largos períodos (entrenamiento de resistencia), produce un aumento consecutivo de la resistencia a la fatiga y de la capacidad metabólica oxidativa. Cuando la actividad se dirige hacia la producción de contracciones intensas, de corta duración y con altos niveles de fuerza, se produce un incremento de la masa muscular (hipertrofia) debido al aumento de miofibrillas por la mayor velocidad de síntesis de proteínas contráctiles. En ambos casos no se producen transformaciones de los tipos de fibras musculares. Si la actividad muscular es drásticamente reducida, como cuando un miembro es inmovilizado, se produce una disminución de la masa muscular (atrofia). Este mismo proceso se produce cuando un músculo pierde su inervación. Si esta situación es pasajera, la reinervación determina una recuperación funcional del músculo, lo que indica la capacidad trófica del nervio. Cuando la denervación persiste durante un largo período, se producen cambios degenerativos muy profundos en las fibras, que hacen muy difícil la recuperación funcional del músculo a pesar de la reinervación. Asimismo, la inervación parece tener un papel "especificador" de los tipos de fibras musculares. Cuando un músculo compuesto, predominantemente, por fibras tipo I es reinervado con un nervio procedente de un músculo con fibras, mayoritariamente de tipo II, en aquel se produce una transformación del tipo de fibras. Además de estas influencias, parece ser que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la determinación de los tipos de fibras que componen el músculo ya que, entre otras cosas, ellos expresan los diferentes tipos de proteínas contráctiles. Sin embargo, la herencia no sería el único factor determinante de la composición de los músculos del animal (tabla 4.2).

Control de la tensión

El sistema nervioso central controla la fuerza o tensión total desarrollada por el músculo mediante dos mecanismos:

1) modificando el número total de unidades motoras, fenómeno denominado reclutamiento e

2) incrementando el número (frecuencia) de potenciales de acción en una unidad motora.

Hay que tener presente que los músculos esqueléticos están formados por numerosas unidades motoras de diferentes tipos y que esta diversidad permite al músculo regular la fuerza de contracción. Un músculo esquelético está inervado por un número variable de motoneuronas α, cada una de las cuales forma una unidad motora con las fibras que inerva. Al incrementar el número de motoneuronas α activas, el número de unidades motoras aumenta en la misma proporción, lo que determina una mayor tensión en el músculo. Ello se debe a que la tensión originada por la activación individual de una unidad motora se suma a la tensión creada por las otras unidades, produciendo la tensión final muscular. Este reclutamiento de unidades motoras presenta características derivadas de la actividad para la cual se demanda un aumento de tensión. En acciones que implican locomoción o levantamiento de cargas, el reclutamiento se produce en función del tamaño (número de fibras inervadas) de las unidades motoras, siendo las más pequeñas las primeras en activarse; de esta forma se asegura la graduación progresiva del incremento de tensión. Otra característica importante del mecanismo de reclutamiento se pone de manifiesto cuando se requiere el mantenimiento de una tensión muscular, por ejemplo, el sostenimiento de la postura corporal. Ante esta situación se produce la activación asincrónica de las diferentes unidades motoras, reclutamiento asincrónico, alternándose, de esta forma, períodos de actividad con períodos silentes de las unidades, con lo cual se mantiene una tensión relativamente elevada, pero suave, que evita la fatiga del músculo.

El control nervioso de la tensión muscular también se ejerce a través del incremento del número de potenciales de acción que se generan en la motoneurona α que forma la unidad motora, con lo cual aumenta el número de potenciales de acción que se producen en las fibras musculares de la unidad (figura 4.6A). Ante un único potencial de acción en la motoneurona α, la unidad motora responde con una sola contracción de sacudida; si a continuación se produce otra despolarización, en un espacio de tiempo lo suficientemente grande, la respuesta contráctil consiguiente es similar a la primera. Sin embargo, cuando aumenta la frecuencia de descarga de potenciales de acción (incremento del número de potenciales en la unidad de tiempo), las respuestas contráctiles se suman, produciéndose una contracción de mayor intensidad que la producida por una despolarización aislada. Cuanto mayor

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 4.2 Características de los tipos de fibras musculares esqueléticas.

	Lentas. Oxidativas	Rápidas. Oxidativas-glucolíticas	Rápidas. Glucolíticas
Velocidad de desarrollo de máxima tensión	Lenta	Intermedia	Rápida
Actividad ATPasa de la miosina	Lenta	Rápida	Rápida
Diámetro	Pequeño	Intermedio	Grande
Duración de la contracción	Prolongada	Corta	Corta
Actividad de la SERCA	Moderada	Alta	Alta
Resistencia a la fatiga	Resistente a la fatiga	Resistente a la fatiga	Fácilmente fatigables
Utilización	Postura, fundamentalmente	Estación, marcha	Salto, movimientos rápidos y finos
Metabolismo utilizado	Oxidativo, aerobio	Glucolítico-oxidativo	Glucolítico, anaerobio
Densidad de capilares	Alta	Alta	Baja
Expresión de mitocondrias	Muy alta	Alta	Escasa
Color de la fibra (mioglobina)	Rojo oscuro	Rojo	Blanco

sea la frecuencia, mayor será la tensión producida, hasta alcanzar una respuesta máxima en la que no se puede desarrollar mayor tensión. A este estado, resultante de la *sumación* de las contracciones, se le denomina tétanos, contracción tetánica o tetanización (figura 4.6A). Cuando la frecuencia de estímulo no es máxima y la fibra se relaja ligeramente entre los estímulos, la [Ca^{2+}] intracelular se normaliza antes del siguiente estímulo, se produce un incremento gradual de la fuerza que se denomina tétanos incompleto. En el tétanos completo la frecuencia es tan alta que la fibra no tiene tiempo de relajarse. Este efecto contráctil sumatorio se debe a la imposibilidad del RS para la recaptación del Ca^{2+} liberado por la llegada continua de potenciales de acción, con lo que se mantiene una elevada [Ca^{2+}] intracelular que hace imposible la relajación hasta que cese la llegada de potenciales de acción (figura 4.6A).

Tipos de contracciones musculares

La interacción de los filamentos produce una tensión, que es la fuerza que desarrolla el músculo activado y que tiende a acortarlo. Los músculos esqueléticos se encuentran anclados por sus extremos tendinosos a los huesos. Esta situación establece que a los músculos vaya ligada una carga que se opone a su acortamiento. Cuando la carga es superior a la tensión que produce el músculo activado, este no se puede acortar, mientras que cargas inferiores a la tensión generada producen su acortamiento, que será más rápido cuanto menor sea la carga. El músculo, cuando se activa, puede responder con dos tipos de contracción: isométrica e isotónica. La contracción isométrica se produce cuando la carga que se opone al músculo es tan grande que la tensión producida es incapaz de desplazarla. En esta situación, la longitud se mantiene constante a cualquier tensión producida por el músculo; de aquí el nombre de isométrica (igual longitud) con el que se denomina a este tipo de contracción (figura 4.6B). La relación tensión-longitud del músculo se puede demostrar experimentalmente (figura 4.7A). Cuando un músculo se estira a diferentes longitudes, produce una tensión pasiva que se debe a los elementos elásticos, fundamentalmente el tejido conectivo que forma los tendones y que rodea las fibras musculares, y a un componente intracelular representado por la titina. Todos estos elementos elásticos se comportan como si estuvieran conectados en serie con los contráctiles del músculo. Así, al acortarse los sarcómeros durante una contracción isométrica, los elementos elásticos se estiran manteniendo la longitud del músculo relativamente constante (figura 4.6C). Si el músculo es activado a diferentes longitudes, mediante estímulos liberados a una

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

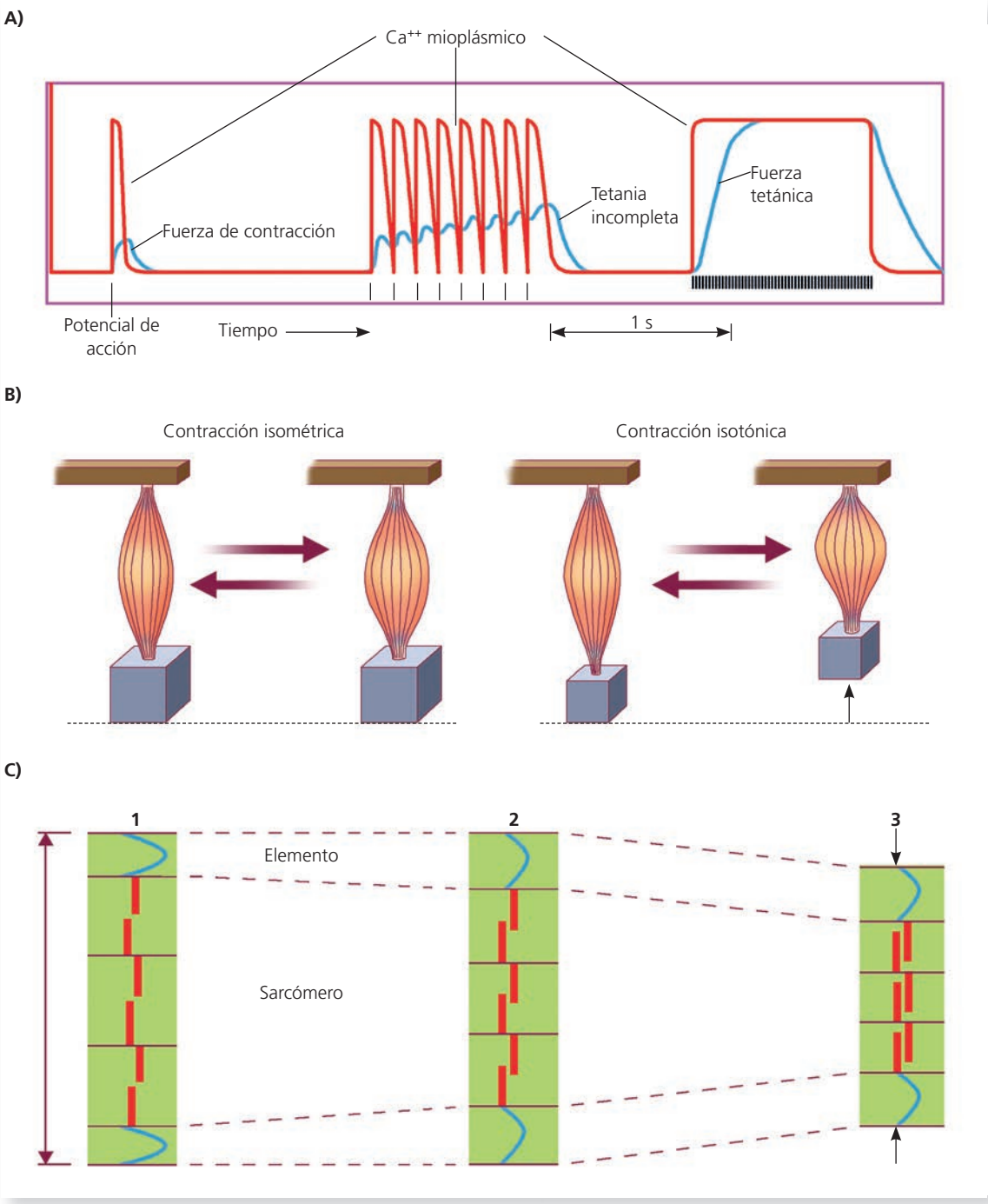


Figura 4.6 Respuesta contráctil a una serie de potenciales de acción en el músculo esquelético y tetanización. **A)** A medida que aumenta la frecuencia de los potenciales de acción en el músculo esquelético, hay un incremento continuo de la [Ca^{2+}] intracelular transitorio y la tensión aumenta hasta un nivel máximo o tétanos. Un tétanos incompleto se debe a que hay un incremento de Ca^{2+} intracelular transitorio antes de que se haya relajado el músculo. **B)** En una contracción isométrica, el músculo se contrae pero no se acorta y no desarrolla suficiente fuerza para mover la carga. En una contracción isotónica, el músculo se contrae, se acorta y desarrolla suficiente fuerza como para mover la carga. **C)** 1: Músculo en reposo. 2: Contracción isométrica, cuando los sarcómeros se contraen generando fuerza los elementos elásticos se estiran, por lo que el músculo no se acorta. 3: Contracción isotónica, como los elementos elásticos están estirados, si la contracción de los sarcómeros iguala a la carga, el músculo se acorta levantando la carga.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

frecuencia tetánica, produce una tensión activa o isométrica que va a variar con la longitud que en cada momento posea el músculo. La tensión activa va a ser máxima cuando la longitud del músculo sea similar a la que este tiene en reposo en el organismo. Ello se debe a que la estimulación a esa longitud produce la máxima interacción posible de los filamentos gruesos y los finos (número máximo de enlaces de unión) y, por tanto, la mayor tensión isométrica. A ambos lados del máximo la tensión es menor, bien porque la separación inicial de los sarcómeros es tan grande que la estimulación no es capaz de desencadenar la formación del número máximo idóneo de enlaces de unión, o bien porque el grado de solapamiento de los filamentos es tan grande que se producen colisiones mecánicas de los filamentos finos entre sí y de los gruesos con las líneas Z. La suma de la tensión activa y la pasiva determina la tensión total del músculo. La contracción isométrica se caracteriza porque durante su desarrollo no se produce trabajo. En este sentido, si el trabajo muscular es igual a la tensión por la distancia acortada, es evidente que en una contracción isométrica, en la que no se produce acortamiento, el trabajo será cero.

Cuando los elementos elásticos han sido estirados, la tensión que produce el músculo al activarse es suficiente como para desplazar la carga que se le opone, el músculo se acorta y la contracción se denomina isotónica. En este caso, la tensión permanece constante una vez que se alcanza el nivel al cual desplaza la carga (de aquí el nombre de isotónica) (figura 4.6B,C). La velocidad con la cual el músculo se acorta al desplazar la carga depende del tamaño de esta. Las cargas grandes son desplazadas más lentamente que las pequeñas. La máxima velocidad se produce cuando la carga es cero (figura 4.7A). A medida que la carga aumenta, la velocidad de acortamiento disminuye hasta que el músculo no puede acortarse. En ese momento, la contracción se transforma en isométrica ya que a ese nivel de carga no existe desplazamiento. Las contracciones isotónicas se caracterizan porque siempre producen un trabajo, excepto cuando la que se opone al músculo es nula.

FUENTES DE ENERGÍA PARA LA CONTRACCIÓN. ATP

La energía primaria para la contracción proviene de la hidrólisis del ATP. Este nucleótido es asimismo el soporte energético básico en la recaptación de Ca^{2+} por la SERCA en el RS y en el funcionamiento de las bombas de Na-K y de Ca^{2+} ATPasa del sarcolema. A medida que se forman enlaces de unión entre la miosina y la actina, se origina un gasto mayor de moléculas de ATP, por lo que la fibra muscular tiene que mantener en todo momento el suministro del nucleótido para que pueda realizar su función energética.

De manera inmediata, los niveles de ATP se mantienen por la transferencia enzimática de fosfato desde el fosfato de creatina al ADP (fosforilación directa). El fosfato de creatina sirve así como una reserva de fosfato de alta energía disponible inmediatamente. A su vez, en períodos de reposo, el ATP puede donar un fosfato a la creatina, con lo cual colabora al equilibrio de ambos. Sin embargo, las reservas de ATP y de fosfato de creatina son

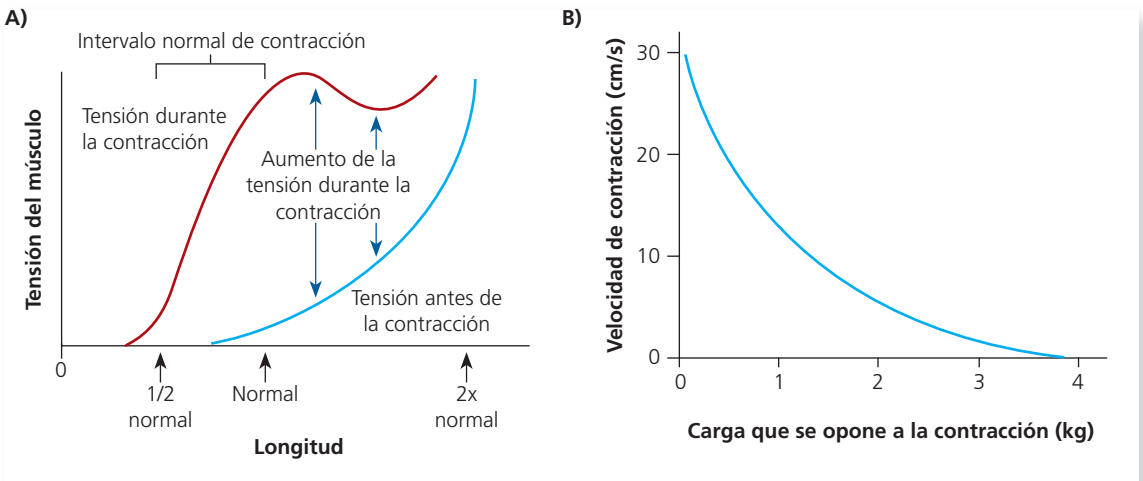


Figura 4.7 Relación longitud-tensión y velocidad de acortamiento y carga en el músculo. **A)** Relación longitud-tensión en el músculo esquelético. **B)** Relación entre la velocidad de acortamiento muscular y la carga.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

limitadas, lo que determina la actuación de otros mecanismos para su suministro. La enzima creatina fosfocinasa (CPK) cataliza la reacción.

La fibra muscular, como otras muchas células, recurre a la glucólisis y al metabolismo oxidativo o fosforilación oxidativa como fuente generadora de ATP. La glucólisis es un mecanismo rápido de obtención de ATP, con la ventaja añadida de su producción en condiciones anaerobias, por lo cual es una vía importante en fibras rápidas en las que el suministro de oxígeno es bajo. El rendimiento de la glucólisis es pequeño ya que solo produce dos moles de ATP por cada mol de glucosa (tres moles si la glucosa proviene de la escisión del glucógeno), además de dos moles de lactato. En presencia de oxígeno el rendimiento se triplica; sin embargo, cuando el contenido de glucógeno de la fibra se agota, la vía deja de actuar. El metabolismo oxidativo es la fuente energética principal en aquellos músculos de actividad prolongada. Es un proceso lento, pero del cual la fibra muscular obtiene un gran rendimiento de moléculas de ATP a partir de glucógeno (37 moles de ATP por mol de glucosa-1-fosfato y si la glucosa procede de la sangre 36 moles de ATP por mol de glucosa), ya que utiliza un ATP para fosforilar la glucosa al inicio de la glucólisis. Cuando la actividad muscular es muy duradera, la mayor parte de la energía proviene de las grasas.

Producción de calor por el músculo

El músculo, como consecuencia de su actividad contráctil, no solo transforma energía química en mecánica sino que también produce calor. Existe una producción de calor en el músculo en reposo, calor de mantenimiento, que es el reflejo externo de los procesos metabólicos basales. El proceso contráctil produce un incremento de calor por encima del calor de mantenimiento, denominado calor inicial, que es proporcional trabajo realizado y refleja la suma del calor producido por la propia contracción, calor de activación, y el que origina el acortamiento del músculo, calor de acortamiento. Los procesos metabólicos que se requieren para devolver el músculo a su estado inicial generan calor por encima del valor basal. A esta producción de calor, similar al calor inicial, se le denomina calor de recuperación. En músculos bajo condiciones isométricas, en los que no se produce un trabajo muscular medible, existe también una gran producción de calor que representa el 70-80 % de la energía transformada, la cual se disipa de esta manera. El 20-30 % restante es energía mecánica, que se produce como consecuencia de la actividad cíclica de los enlaces de unión entre actina y miosina para el mantenimiento de la contracción isométrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Brooks, H.L.; Barrett, K.E. Boitano, S. y Barman, S.M. *Ganong. Fisiología médica*. 24ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana México. 2014.
- Garrido Pertierra, A. y Teijón Rivera, J.M. *Fundamentos de Bioquímica Estructural*. 2ª edición. Editorial Tébar, España. 2006.
- Gehlert, S.; Bloch, W. y Suhr, F. "Ca^{2+}-Dependent Regulations and Signaling in Skeletal Muscle: From Electro-Mechanical Coupling to Adaptation". *Int. J. Mol. Sci.,* 16: 1066-1095, 2015.
- Gordon, A.M.; Homsher, E. y Regnier, M. "Regulation of Contraction in Striated Muscle". *Physiol. Rev.* 80: 853-924, 2000.
- Guyton, A.C. y Hall. J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª edición. Editorial Elsevier, España. 2016.
- Hopkins. P.M. "Skeletal muscle physiology. Continuing Education in Anaesthesia". *Critical Care & Pain.* 6: 1-6, 2006.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. *Histología Básica Texto y Atlas*. 12ª edición. Editorial Médica Panamericana, España. 2015.
- Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Fisiología*. 6ª edición. Editorial Elsevier España, 2009.
- Reece, W.O. *Dukes, Fisiología de los animales domésticos*. 1ª edición. Editorial Acribia, España. 2009.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología humana. Un enfoque integrado*. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana, España. 2014.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 5

Contracción de los músculos cardíaco y liso

Luis Rivera de los Arcos

Contenidos:

- Músculo cardíaco.
- Organización funcional.
- Contracción de la fibra muscular cardíaca.
- Potencial de acción cardíaco.
- Acoplamiento excitación-contracción.
- Relajación.
- Regulación de la fuerza de contracción.
- Metabolismo.
- Músculo liso.
- Tipos de músculo liso.
- Estructura de las fibras musculares lisas.
- Mecanismo contráctil.
- Contracción del músculo liso.
- Acoplamiento excitación-contracción.
- Acoplamiento electromecánico.
- Acoplamiento fármaco-mecánico.
- Regulación del músculo liso.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Aunque el músculo esquelético es el más abundante, los animales poseen también fibras musculares que integran la pared del corazón, el músculo cardíaco y el músculo liso de muchos otros órganos huecos, como el tubo digestivo o la vejiga urinaria, y los vasos.

MÚSCULO CARDÍACO

La función básica del corazón es bombear sangre al torrente circulatorio con una presión suficiente para llegar a todos los tejidos del organismo animal, proporcionado O_2 y nutrientes y recogiendo CO_2 y productos de deshecho del metabolismo para el mantenimiento de la homeostasis. Esta función la puede cumplir debido a la capacidad contráctil muy organizada de las fibras musculares que integran sus paredes, que funcionan como un sincitio permitiendo la contracción sincrónica de sus fibras musculares para aumentar la eficacia del corazón.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL

El músculo cardíaco tiene muchas similitudes con el músculo esquelético, aunque también presenta características propias que son el reflejo de su función en el corazón, tales como su organización, el acoplamiento excitación-contracción, los mecanismos que regulan la fuerza de contracción, etc. El músculo cardíaco comprende dos tipos de fibras: las fibras de excitación-conducción y las fibras musculares de trabajo. Las primeras son músculo cardíaco modificado, con menos estriaciones y límites indistintos, y presentan en el nódulo sinoauricular unas células redondas, con pocas organelas y conectadas por uniones en hendidura (*uniones gap* compuestas por conexinas), y con la capacidad intrínseca de excitarse rítmicamente, las células marcapasos o células P, que están especializadas en la creación y propagación de potenciales de acción, constituyendo de esta forma el sistema de excitación-conducción propio del corazón. Las fibras musculares de trabajo son, desde el punto de vista contráctil, las más importantes ya que su contracción debida a la llegada del potencial de acción generado en el sistema de excitación-conducción, constituye el soporte primario de la función de bombeo del corazón.

Las fibras musculares cardíacas, de igual forma que las esqueléticas, son estriadas. Sin embargo, a diferencia de las esqueléticas, las fibras cardíacas son mucho más pequeñas, gruesas y mononucleadas, miden 10 µm de diámetro y unas 100 µm de longitud y se encuentran formando una red ramificada con conexiones entre ellas (figura 5.1A). Los espacios intercelulares contienen una matriz de tejido conectivo con numerosos capilares y fibras de colágeno y elastina. Esta disposición permite que las fibras cardíacas estén unidas y que las fuerzas mecánicas se transmitan entre ellas, y, además, evita que se produzca la sobredistensión de las mismas durante una contracción potente. A diferencia de las fibras esqueléticas, las fibras cardíacas están unidas en sus extremos por los discos intercalares, que representan el área donde las membranas celulares vecinas están en estrecho contacto. En su recorrido, los discos intercalares presentan zonas que contienen desmosomas, que previenen la separación de las fibras durante la contracción, y zonas más estrechas que expresan uniones en hendidura, con canales comunicantes intercelulares que permiten comunicar el interior de una fibra con otra, favoreciendo, de esta manera, el paso de iones entre ellas; de modo que constituyen áreas de baja resistencia y de alta conductancia al paso del potencial, permitiendo, además, el paso de moléculas de señalización –AMPc, GMPc, IP_3, etc.– de peso molecular inferior a 1 kDa. Así pues, los discos intercalares con sus zonas de unión y comunicación permiten al músculo cardíaco contraerse sincrónicamente y actuar como un sincitio funcional. Además, en los discos intercalares se encuentran las líneas Z limitantes de la fibra muscular, con lo que se convierten en las zonas de transmisión de la fuerza contráctil de una fibra a otra (figura 5.1B).

Las fibras musculares cardíacas mantienen una organización básica de los elementos contráctiles similar a la de las fibras musculares esqueléticas. Las miofibrillas están integradas por haces de filamentos contráctiles organizados en series de subunidades repetidas o sarcómeros. Estos presentan una alternancia de bandas oscuras y claras, que representan las bandas A e I, idéntica a la del músculo esquelético, lo que confiere al músculo cardíaco el mismo aspecto estriado de aquel. Asimismo, la estructura molecular de los filamentos gruesos (miosina) y finos (actina) es similar en ambos tipos de músculo. Los filamentos finos están constituidos por actina, el complejo troponina-tropomiosina; la nebulina, que se extiende a lo largo del filamento de actina y la α-actinina que ancla la actina en la línea Z. Los filamentos gruesos constituidos por miosina se extienden desde el centro del sarcómero hacia las líneas Z en una orientación bipolar (agrupación *cola con cola*), de forma que tiran de los filamentos de actina hacia el centro del sarcómero acortándolo, la titina une la miosina con la línea Z

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y le confiere estabilidad, al igual que ocurre en el músculo esquelético. En el corazón existe más tejido conjuntivo que en el músculo esquelético, lo que ayuda al músculo cardíaco a prevenir la rotura muscular y el sobreestiramiento del músculo, sobre todo frente a incrementos en la presión intraventricular por un aumento, por ejemplo, en el retorno venoso. La base estructural para la transmisión de los acontecimientos excitadores (potencial de acción) a la profundidad de la fibra cardíaca está representada, al igual que en la fibra esquelética, por el sistema tubular transverso de túbulos T. Los túbulos T, a diferencia de las fibras musculares esqueléticas, tienen mayor tamaño y se ramifican en las células musculares. Se encuentran localizados en las líneas Z y no entre las bandas A e I como ocurre en aquellas. El retículo sarcoplásmico (RS) está menos desarrollado que en las fibras esqueléticas aunque, como en estas, establece contacto cercano a través de cisternas terminales con los túbulos T (figura 5.1C).

CONTRACCIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR CARDÍACA

Las fibras musculares cardíacas se contraen, al igual que las esqueléticas, como consecuencia de la llegada de un potencial de acción a su membrana. En la fibra esquelética, el potencial de acción tiene su origen en la activación de la motoneurona α que la inerva, mientras que en la fibra muscular

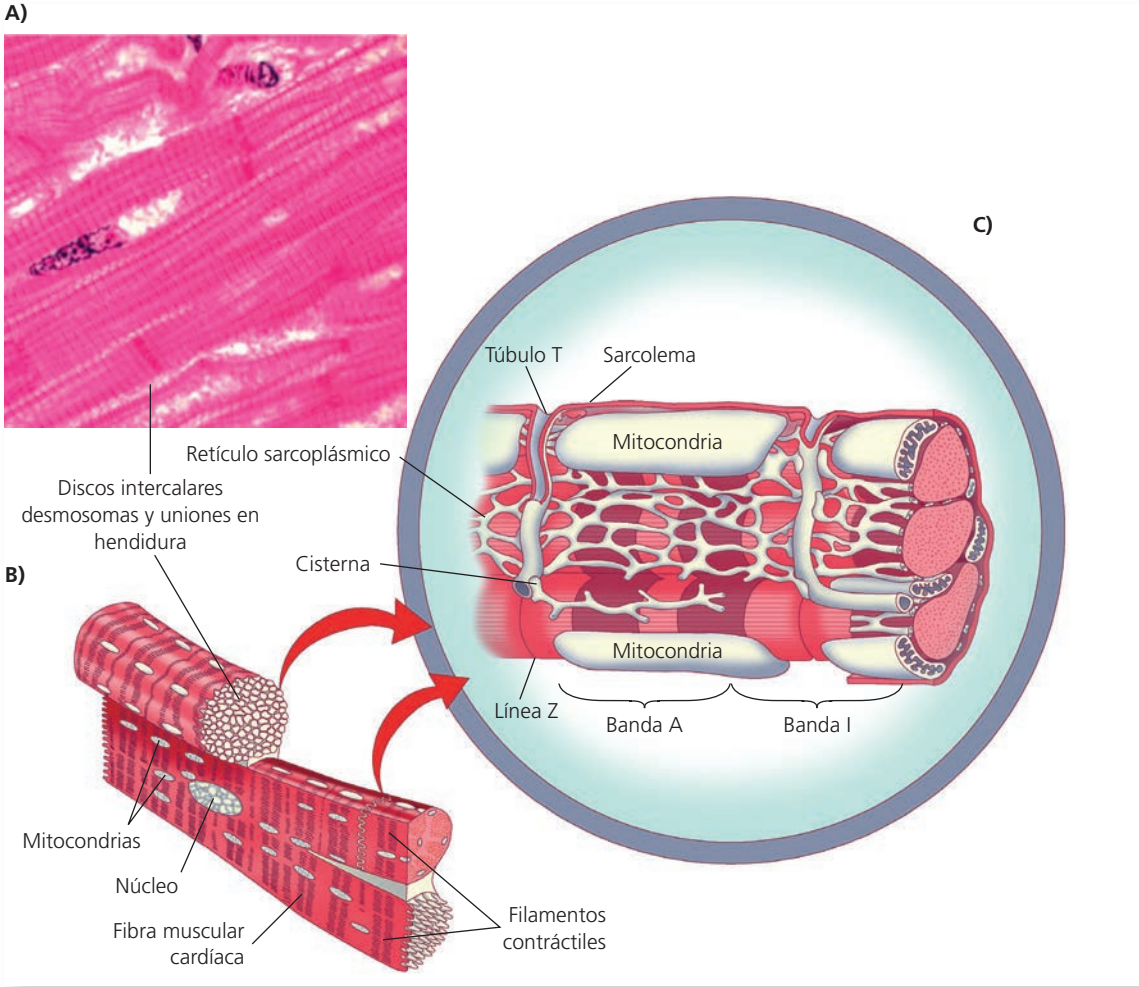


Figura 5.1 Estructura del músculo cardíaco. **A)** Microfotografía de las células musculares estriadas cardíacas mostrando los discos intercalares en los extremos de las células musculares. **B)** Representación esquemática de la estructura del corazón mostrando los discos intercalares con desmosomas y uniones en hendidura, y gran cantidad de mitocondrias. **C)** Representación esquemática de la organización de un sarcómero de una célula muscular cardíaca que muestra los túbulos T situados en las líneas Z y el gran tamaño de las mitocondrias.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cardíaca el potencial de acción tiene su origen en las células P marcapasos del nódulo sinoauricular del propio corazón, que lo generan de forma rítmica, llegando, a través de las fibras de conducción, a las fibras musculares de trabajo que, debido a la existencia de uniones en hendidura en los discos intercalares, lo transmiten rápidamente a todas ellas resultando en una contracción simultánea de toda la musculatura cardíaca, funcionando como un sincitio.

Como en el caso del músculo esquelético, la llave controladora del mecanismo contráctil de la fibra muscular cardíaca es la [Ca^{2+}] intracelular, aunque de procedencia diferente en ambos músculos. La importancia del Ca^{2+} fue puesta de manifiesto por Sydney Ringer en 1883 al observar que el corazón de mamífero no latía en ausencia de Ca^{2+} extracelular. Hoy sabemos que las fibras musculares cardíacas bañadas en solución salina a 37 ºC no se contraen mientras que la [Ca^{2+}] permanezca en niveles bajos, al igual que ocurre cuando se estimulan eléctricamente en estas condiciones. Sin embargo, a medida que la [Ca^{2+}] se incrementa a niveles fisiológicos (2 mM de Ca^{2+}), la tensión se recupera. Este hecho demuestra la dependencia del Ca^{2+} extracelular de la contracción en la fibra muscular cardíaca.

POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO

Además de un origen diferente, el **potencial de acción**, que da origen a la contracción, tiene un curso temporal distinto en ambos tipos de músculo, esquelético y cardíaco. Así, mientras que en el músculo esquelético es análogo al nervio y por tanto muy rápido (2-4 ms) (véase tema 4), en la fibra cardíaca su desarrollo es más lento (200-300 ms). En estado de reposo, el potencial de membrana de la célula muscular cardíaca, al igual que la esquelética, es de alrededor de –90 mV y las concentraciones iónicas son similares a las del nervio, las [Na^+] y [Ca^{2+}] en el medio extracelular son mayores mientras que las [K^+] son mayores en el medio intracelular, lo que determina la tendencia del Na^+ y del Ca^{2+} a entrar y del K^+ a salir. La llegada de la onda despolarizante por el sistema de excitación-conducción del corazón y el hecho de alcanzar el umbral de disparo (–65 mV) da lugar a la fase de despolarización inicial rápida (fase 0), debida a la entrada rápida de iones de Na^+ por la apertura de canales de Na^+ voltaje-dependientes tipo $Na_v1.5$ cardíacos, llegando a alcanzar un pico con valores de potencial de alrededor de +20 mV, a esta fase le sigue la fase de repolarización inicial rápida (fase 1) debida a la salida transitoria de iones de K^+ por la activación de canales de potasio voltaje-dependientes transitorios (K_{to}), después de la cual se produce la fase de meseta (fase 2) de larga duración, producida por la entrada lenta de iones de Ca^{2+} por la activación de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L ($Ca_v1.2$) y por una ligera actividad de los canales de K^+ que contribuyen a mantener un potencial en valores más o menos constantes; a continuación se produce la fase de repolarización final (fase 3) por la inactivación de los canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$ y por la salida de iones de K^+ a través de diferentes tipos de canales, entre ellos, rectificadores de salida de K^+ (K_r y K_s, rápidos y lentos, respectivamente) y rectificadores de entrada (K_{ir}), siendo estos últimos, los más importantes una vez iniciada la fase de repolarización y por último vuelta al estado de reposo (fase 4) mantenida fundamentalmente por los canales de K^+ K_{ir} y por la actividad de las bombas Na-K ATPasa, Ca ATPasa y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX), que extrae un ion Ca^{2+} por cada tres iones Na^+ que introduce (figura 5.2A,B).

Estas características determinan la existencia de un período refractario absoluto muy largo, debido tanto al estado inactivado del canal de $Na_v1.5$, como a la entrada lenta de Ca^{2+} durante la fase 2, durante el cual la fibra no puede ser excitada. El potencial de acción prolongado de la fibra muscular cardíaca tiene gran importancia funcional, ya que su duración va a controlar la duración de la contracción. Así pues, si bien en el músculo esquelético la contracción solo comienza cuando el potencial de acción prácticamente ha terminado, en el músculo cardíaco el proceso excitador y la respuesta contráctil se solapan en el tiempo, pues esta última se mantiene mientras entre Ca^{2+} durante la fase de meseta. Además, como el período hasta que la fibra pueda ser excitada de nuevo es muy largo, el músculo cardíaco no tiene la posibilidad de superponer las contracciones o tetanizarse para aumentar la fuerza de contracción, lo que tendría resultados fatales para el animal, causándole la muerte. Para ello, el corazón presenta unas características especiales, que le permiten variar la fuerza de contracción para poder adaptarse, minuto a minuto, a necesidades cambiantes, (véase más adelante).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

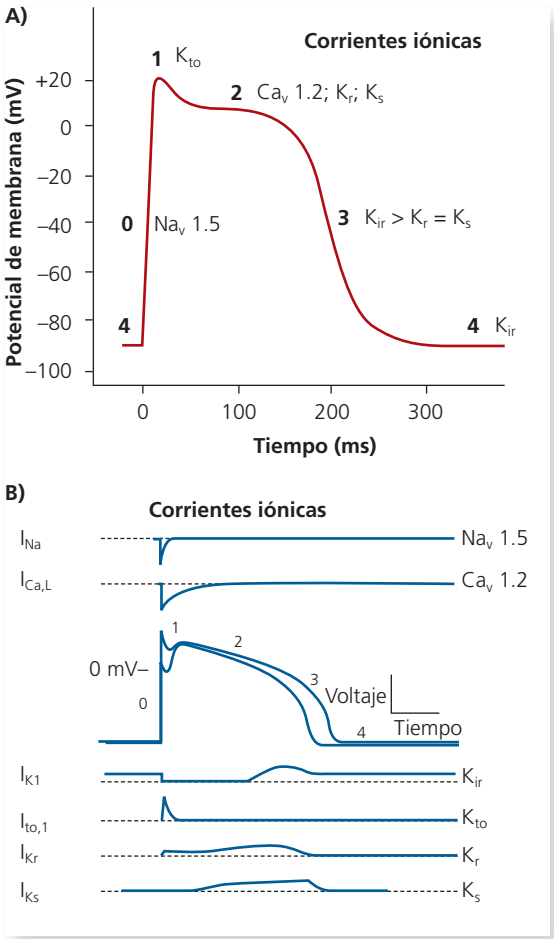


Figura 5.2 Potencial de acción de la célula muscular cardíaca. **A)** Fases del potencial de acción en la fibra muscular ventricular cardíaca indicando las conductancias iónicas que las soportan. **B)** Curso temporal de las corrientes iónicas que subyacen a las diferentes fases del potencial de acción en una célula muscular cardíaca. Las corrientes de entrada incluyen las corrientes rápida de Na^+ tipo $Na_v1.5$ y lenta de Ca^{2+} de tipo L $Ca_v1.2$. Las corrientes de salida corresponden a las K_{to}, K_r, K_s y K_{ir}.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

El potencial de acción que llega a la fibra muscular cardíaca se extiende por el sarcolema penetrando en las profundidades de la fibra a través de los túbulos T, de forma análoga a la fibra esquelética. Ahora bien, el potencial de acción de la fibra muscular cardíaca se prolonga debido a su fase de meseta, durante la cual la permeabilidad del sarcolema para el Ca^{2+} aumenta por la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L ($Ca_v1.2$), también llamado receptor de dihidropiridinas (DHPR). El DHPR tiene cinco subunidades ($\alpha1$, $\alpha2$, β, γ y δ), la $\alpha1$ se une a los fármacos bloqueantes de los canales del tipo dihidropiridinas –como nifedipina, verapamil o nitrendipina– y es una isoforma diferente a la que se expresa en los túbulos T del músculo esquelético. El Ca^{2+} que entra en la célula a través de los DHPR abre canales de Ca^{2+} del RS, los receptores de rianodina (RyR), y se inicia la salida de Ca^{2+} del RS por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (del inglés, *CICR*). La cantidad de Ca^{2+} liberada por el RS es mayor que la procedente del medio o líquido extracelular. Sin embargo, sin el Ca^{2+} procedente de los túbulos T la fuerza de la contracción del músculo cardíaco se reduciría de manera considerable, porque el retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco está peor desarrollado que el del músculo esquelético y no almacena suficiente Ca^{2+} para generar una contracción completa. No obstante, los túbulos T del músculo cardíaco tienen un diámetro cinco veces mayor que los túbulos del músculo esquelético, lo que significa un volumen veinticinco veces mayor. Además, en el interior de los túbulos T hay gran cantidad de proteínas cargadas negativamente y que se unen a los iones de Ca^{2+}, manteniéndolos siempre disponibles para su difusión hacia el interior de la fibra muscular cardíaca cuando aparece un potencial de acción en el túbulo T. Así pues, la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de canales tipo L $Ca_v1.2$ prolonga, por un lado, el potencial de acción (fase de meseta) y controla, por otro, la fuerza de contracción, ya que mientras esté penetrando Ca^{2+} en la fibra, estará promoviendo la liberación de Ca^{2+} por el RS (figura 5.3A). Por tanto, aquellos factores que modifican la duración del potencial de acción varían la entrada de Ca^{2+} y, por consiguiente, el desarrollo de la fuerza de contracción. La liberación de Ca^{2+} del RS supone un incremento de la $[Ca^{2+}]$ citosólica. Este hecho determina, al igual que en la fibra muscular esquelética, que el Ca^{2+} se una a la troponina (troponina C), con lo cual se modifica su conformación permitiendo el desplazamiento de la tropomiosina hasta la profundidad del surco del filamento fino, dejando al descubierto los lugares de unión de la actina, lo que favorece la creación de enlaces cruzados con la cabeza de la miosina; por lo que se dice que la contracción del músculo estriado, esquelético y cardíaco, está regulada por los filamentos finos, desencadenándose el deslizamiento de los filamentos y la contracción por los mismos mecanismos que en el músculo esquelético (véase tema 4).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

RELAJACIÓN

Cuando el influjo de Ca^{2+} cesa, por la salida de K^+ a través de los canales de K^+ en la fase 3 de repolarización final del potencial de acción cardíaco, la liberación de Ca^{2+} por el RS deja de tener lugar, ya que no hay una entrada neta de Ca^{2+} que la estimule. En ese momento, el RS comienza la recaptación del Ca^{2+} participante en el fenómeno contráctil. Esta recaptación se realiza merced a la actuación de la SERCA2a, que introduce el ion en su interior, utilizando la energía de la hidrólisis de una molécula de ATP por cada dos iones Ca^{2+} que introduce. En la fibra muscular cardíaca, la actividad de la SERCA2a está controlada por un péptido regulador, denominado fosfolambano, cuya fosforilación incrementa la actividad de la SERCA2a. El efecto resultante de la recaptación de Ca^{2+} por el RS es el descenso de la $[Ca^{2+}]$ citosólica, con lo que deja de estar unido a la troponina C, volviendo esta a su conformación primitiva. Este hecho permite a la tropomiosina bloquear de nuevo los lugares de unión de la actina, produciéndose la relajación. Aunque la mayor parte del Ca^{2+} utilizado en el proceso contráctil es recaptado por el RS, el que ha entrado en la fibra muscular, a través de canales de Ca^{2+} DHPR, para iniciar la contracción, parte del cual se utiliza para rellenar los depósitos intracelulares, tiene que ser eliminado para así mantener los niveles de $[Ca^{2+}]$ citosólico en valores de reposo (50-100 nM de Ca^{2+}). Las fibras musculares cardíacas realizan esta función mediante dos mecanismos que operan en el sarcolema: el NCX, que extrae el Ca^{2+} utilizando para ello la energía derivada del gradiente electroquímico del sodio, mecanismo acoplado a la actividad de la bomba Na-K ATPasa, y a la Ca ATPasa del sarcolema, que operan con la energía suministrada por el ATP (figura 5.3A).

REGULACIÓN DE LA FUERZA DE CONTRACCIÓN

La inexistencia de unidades motoras, y por ello su incapacidad para el reclutamiento, y, por tanto, la imposibilidad de la tetanización, debido a su largo período refractario absoluto, hacen que el músculo cardíaco utilice vías o estrategias alternativas para variar la fuerza de contracción.

1) Aumentando la $[Ca^{2+}]$ citosólico aumenta la fuerza de contracción. La estimulación simpática induce la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas, que actuando sobre receptores β-1 adrenérgicos en los cardiomiocitos producen un incremento en la $[Ca^{2+}]$ citosólico y, por tanto, una contracción más potente, efecto denominado inotrópico positivo. Los receptores β-1 adrenérgicos están acoplados a proteínas G_s y activan a la enzima adenilato ciclasa que, a partir de ATP, da lugar a la síntesis de AMPc, el cual estimula la actividad de la proteína cinasa A dependiente del AMPc (PKA). La PKA fosforila los canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$, los canales RyR y el fosfolambano. La fosforilación del canal de Ca^{2+} tipo L hace que entre más Ca^{2+} y la del canal RyR que se libere más Ca^{2+} del RS al sarcoplasma, por lo que se generará un mayor incremento en la $[Ca^{2+}]$ citosólico y, por tanto, una contracción más potente. Por otro lado, la fosforilación del fosfolambano aumenta la actividad de la SERCA2a, que recapta el Ca^{2+} más rápidamente, lo que contribuye a un acortamiento de la contracción y, por tanto, a que aumente la velocidad de la relajación y, así, al aumento de la frecuencia cardíaca (figura 5.3B).

2) La ley de Frank-Starling establece que la energía de la contracción del ventrículo depende de la longitud inicial de las fibras musculares que forman sus paredes, ya que la fuerza generada por una fibra muscular está directamente relacionada con la longitud del sarcómero, la cual viene determinada por la longitud inicial de las fibras musculares. Es decir, cuanto mayor sea el volumen de sangre que entra en el ventrículo al final de la diástole mayor será la fuerza de contracción y mayor será el volumen de sangre eyectado durante la sístole. El estiramiento de las fibras musculares cardíacas aumenta la fuerza de contracción por un mecanismo intrínseco de regulación de la fuerza de contracción, que permite al corazón adaptarse a las variaciones del retorno venoso ajustando el gasto cardíaco (véase tema 25).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

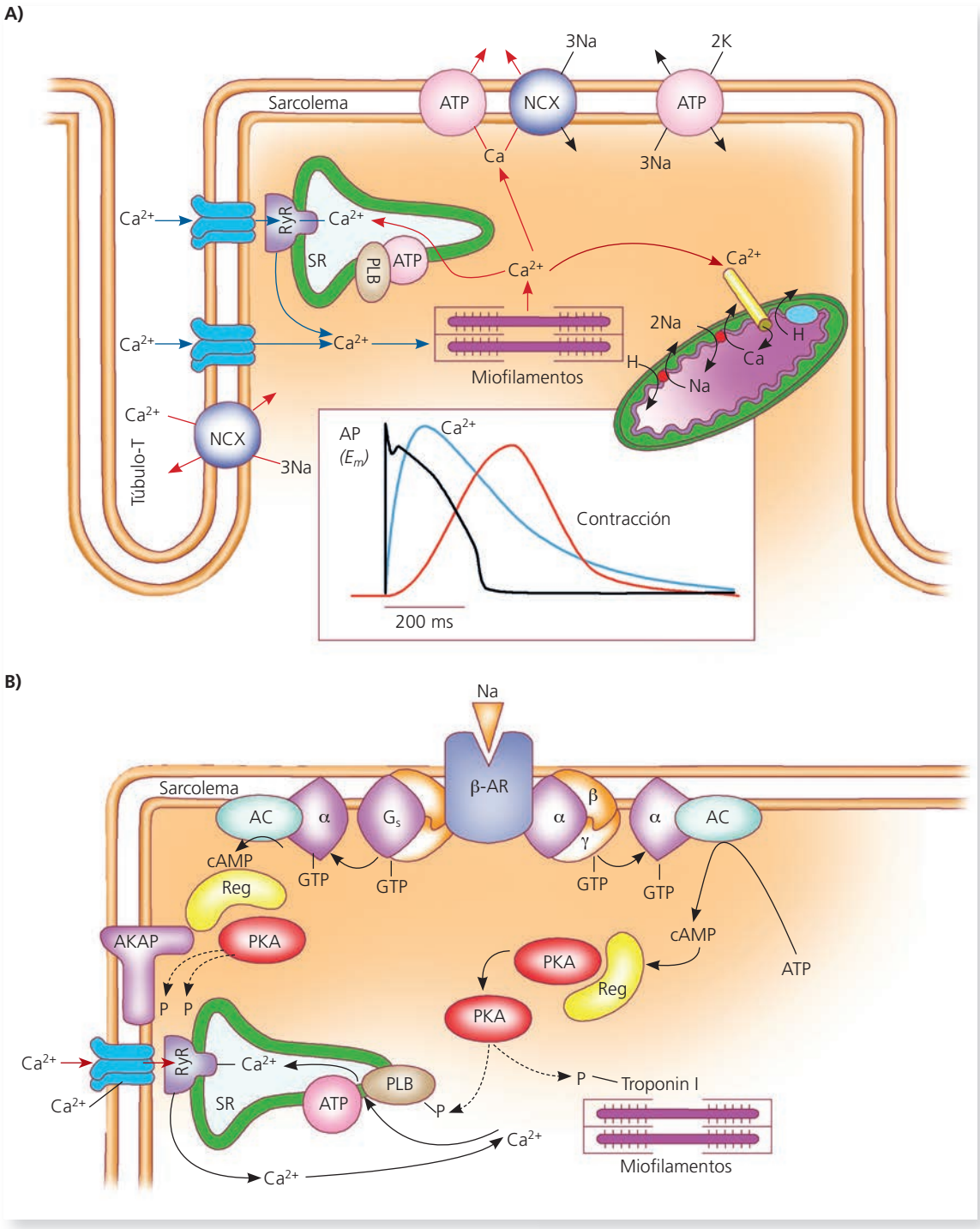


Figura 5.3 Acoplamiento excitación-contracción en la célula muscular cardíaca. **A)** La entrada de Ca^{2+} a través de canales tipo L $Ca_v1.2$ expresados en el sarcolema y en los túbulos T induce la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (CICR) en el RS por la estimulación de los RyRs produciendo la contracción. Cuando esta termina, la recaptación de Ca^{2+} y la actividad de la bomba de Ca ATPasa y del NCX devuelve los niveles de Ca^{2+} a los valores de reposo. **B)** La estimulación con noradrenalina (NA) liberada por las terminaciones simpáticas actuando sobre receptores β-adrenérgicos da lugar a un incremento en la [AMPc] intracelular y a la activación de la PKA que fosforila proteínas tales como los canales tipo L $Ca_v1.2$, el RyR y el fosfolambano (PLB), dando lugar a un incremento en la fuerza de contracción de la fibra muscular cardíaca.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

METABOLISMO

Las fibras cardíacas se contraen durante toda la vida de forma repetida. Además, al ser tan sensibles a la carencia de O_2, necesitan un aporte continuo de este, por lo que tienen una gran abundancia de capilares sanguíneos necesarios para cubrir sus necesidades, ya que consumen alrededor del 80 % del O_2 que le aporta la sangre. La célula muscular cardíaca tiene un gran número de mitocondrias, que ocupan alrededor del 30 % del volumen de la célula, reflejo de la alta demanda de energía de las células musculares. La energía primaria para la contracción proviene de la hidrólisis del ATP. Este nucleótido es, asimismo, el soporte energético básico en la recaptación de Ca^{2+} por la SERCA2a y en el funcionamiento de las bombas de Na-K ATPasa y de Ca ATPasa del sarcolema. A medida que se forman enlaces de unión entre la miosina y la actina, se origina un gasto mayor de moléculas de ATP, por lo que la fibra muscular tiene que mantener en todo momento el suministro de ATP para que pueda realizar su función energética. De manera inmediata, los niveles de ATP se mantienen por la transferencia enzimática de fosfato desde el fosfato de creatina al ADP, "fosforilación directa". El fosfato de creatina sirve así como una reserva de fosfato de alta energía disponible inmediatamente. A su vez, en períodos de reposo, el ATP puede donar un fosfato a la creatina, con lo cual colabora al equilibrio de ambos. La enzima creatina fosfocinasa (CPK) cataliza la reacción.

$$\textit{ADP + fosfato de creatina} \xleftrightarrow{CPK} \textit{ATP + creatina}$$

Sin embargo, las reservas de ATP y de fosfato de creatina son limitadas, por lo que ha de reponerse de forma continua, lo que determina la actuación de otros mecanismos para su suministro. Al tener la célula muscular cardíaca un gran número de mitocondrias, estas cubren la alta demanda energética de la célula muscular al obtener gran cantidad de ATP por fosforilación oxidativa (36 moles de ATP por mol de glucosa). Por otro lado, de las necesidades totales del corazón, el 35 % se cubren con hidratos de carbono, el 60 % con grasas y el 5 % restante con aminoácidos y cuerpos cetónicos.

MÚSCULO LISO

Los mamíferos poseen, además del músculo esquelético y cardíaco, un tipo de músculo que no presenta un patrón característico de bandas o estriaciones, denominado músculo liso. Este tipo de músculo se encuentra formando parte de un gran número de órganos y estructuras del animal (figura 5.4A). Más que recibir instrucciones de motoneuronas α procedentes del sistema nervioso central, como es el caso del músculo esquelético, los músculos lisos están regulados por fibras nerviosas de los sistemas nerviosos autónomo y entérico, así como por distintos factores, entre los que se encuentran los neurotransmisores y las hormonas circulantes. Los músculos lisos generan fuerza o tensión y movimiento, y, además, mantienen las dimensiones de los órganos que los contienen. Así, podemos encontrar músculo liso formando parte del tubo digestivo, del tracto urogenital, de los vasos sanguíneos, del músculo ciliar y del iris, etc. Es decir, existe una gran especialización en lo referente al músculo liso. En general, los músculos lisos se contraen de una forma lenta y prolongada, contracciones tónicas, aunque también son capaces de acortarse mediante contracciones más breves, contracciones fásicas (figura 5.4B). Estas características les permiten realizar una amplia variedad de funciones. Un ejemplo de musculatura tónica es el músculo liso vascular, cuyas fibras se disponen circularmente, que controla el diámetro de los vasos sanguíneos ayudando de esta forma a la regulación de la presión arterial. Ejemplo de musculatura fásica es el intestino, cuyas fibras se disponen en dos capas circular y longitudinal, que, mediante el peristaltismo, facilita no solo la progresión del contenido, sino también que este llegue y permanezca en los lugares adecuados para su digestión y absorción el tiempo necesario. Esta diversidad funcional se debe a que los músculos lisos presentan una gran variedad en su actividad eléctrica, automatismo, densidad de inervación, respuestas a hormonas u otras sustancias y grado de acoplamiento entre sus fibras.

TIPOS DE MÚSCULO LISO

Aunque los músculos lisos varían con respecto a los órganos de los que forman parte normalmente se agrupan, desde el punto de vista funcional, en multiunitarios y unitarios.

Los músculos lisos multiunitarios se caracterizan porque carecen de uniones en hendidura entre sus células, de tal forma que la actividad de una célula no se puede propagar a otras. Están controlados por una densa inervación nerviosa y también por sustancias circulantes. En algunos músculos multiunitarios cada fibra muscular está inervada por un único terminal nervioso, constituyendo un

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

equivalente a las unidades motoras del músculo esquelético, lo que le confiere un control muy fino de la actividad contráctil. Ejemplos de músculos lisos multiunitarios son la membrana nictitante del gato, el músculos ciliar y del iris, y los músculos pilomotores (figura 5.4C).

El músculo liso unitario se conoce como músculo liso visceral, ya que constituye las paredes de las vísceras. Presenta un gran número de uniones en hendidura entre sus fibras. La densidad de inervación extrínseca es relativamente baja, aunque algunos presentan plexos nerviosos entre las fibras musculares. Asimismo, están regulados por sustancias locales y circulantes. Muchos músculos unitarios son espontáneos y muestran una actividad eléctrica rítmica que da lugar; por ejemplo, al peristaltismo intestinal o ureteral, o a la actividad contráctil espontánea de la vejiga urinaria. La presencia abundante de uniones en hendidura determina que la actividad se propague fácilmente a todas sus fibras, con lo cual se comportan como unidades o sincitios funcionales (figura 5.4C). En este sentido, el músculo liso unitario es más parecido, funcionalmente, al músculo cardíaco que al esquelético. Algunos músculos unitarios tienen la capacidad de ajustar su longitud en reposo sin modificar la tensión, "adaptación a la longitud"; esto hace que los órganos puedan distenderse sin que la presión intraluminal se modifique sustancialmente, lo que les permite adaptarse a diferentes situaciones. Ejemplo de esta adaptación es el músculo liso de la vejiga urinaria que debido a la disposición de sus fibras, puede aumentar su tamaño para que se acumule orina durante la fase de llenado de orina y disminuir su volumen al mínimo durante la fase de vaciado de orina.

Esta división de los músculos lisos es realmente una distinción simplificada. Muchos músculos lisos están controlados y coordinados por una combinación de elementos nerviosos y diversos grados de acoplamiento entre sus células. El músculo liso del útero es un ejemplo de músculo multiunitario que cambia la funcionalidad dependiendo de su fisiología. Así, durante la gestación, los altos niveles de progesterona suprimen la expresión de conexinas en el miometrio, lo que representa la escasez de uniones en hendidura en este estadio. Sin embargo, en los periodos finales de la gestación cercanos al parto y por acción de los estrógenos, se activan los genes que expresan las conexinas, haciendo que el músculo liso se vaya transformando de músculo liso multiunitario en unitario y, así, favoreciendo que en el momento del parto, tenga lugar una contracción sincrónica de la musculatura lisa uterina para poder expulsar eficazmente a la cría.

En este sentido, los músculos lisos de estructuras que se caracterizan por mantener un nivel de tono continuo –músculos lisos de los esfínteres–, se aproximan al patrón de funcionamiento multiunitario, mientras que aquellos que muestran una actividad rítmica –peristaltismo–, se acercan a los criterios que caracterizan al músculo unitario.

ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS MUSCULARES LISAS

Las fibras musculares lisas son células pequeñas (2-10 µm de diámetro y 20-600 µm de longitud), mononucleadas y de forma fusiforme estrechándose hacia los extremos (figura 5.4A), que raras veces se disponen individualmente o en pequeños fascículos. Por el contrario, la organización más común es en láminas o haces de fibras, adheridas mediante placas de unión o placas densas que actúan como puntos a través de los cuales, se transmite la fuerza de una fibra a otra. Además, expresan uniones adherens (60 nm) que mediante cadherinas unen las membranas celulares adyacentes y mediante cateninas unen los filamentos de actina, lo que permite la transmisión de la fuerza de una célula a otra. Las fibras musculares lisas poseen además uniones en hendidura. Estas uniones están formadas por canales comunicantes intercelulares que permiten el flujo rápido de iones y de moléculas de señalización pequeñas –AMPc, GMPc, IP_3, etc.– menores de 1 kDa de una fibra a otra, constituyendo, al igual que en el músculo cardíaco, una vía de baja resistencia eléctrica y alta conductancia que permite el paso rápido del potencial de una fibra a otra (figura 5.5A). Aquellos músculos lisos que tienen un número elevado de uniones en hendidura se comportan como sincitios. Las fibras musculares lisas carecen de tubos T aunque poseen un RS bien definido, que en el músculo liso tiene una distribución polarizada con una porción periférica-superficial localizada cerca de la membrana y una porción central-perinuclear localizada en el centro del citoplasma de la célula muscular lisa. El RS periférico es más prominente que el central en los músculos fásicos y el rápido desarrollo de las contracciones fásicas puede estar facilitado por la proximidad del RS periférico al sarcolema. El RS periférico forma una red tubular continua de cisternas paralelas a y cerca del sarcolema (12-15 nm), y está íntimamente asociada con las caveolas. Las caveolas son invaginaciones de la membrana, en forma de ánfora, que ocupan periódicamente microdominios en el sarcolema de las células musculares lisas incrementando la superficie de la célula (figura 5.5B). Se ha

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

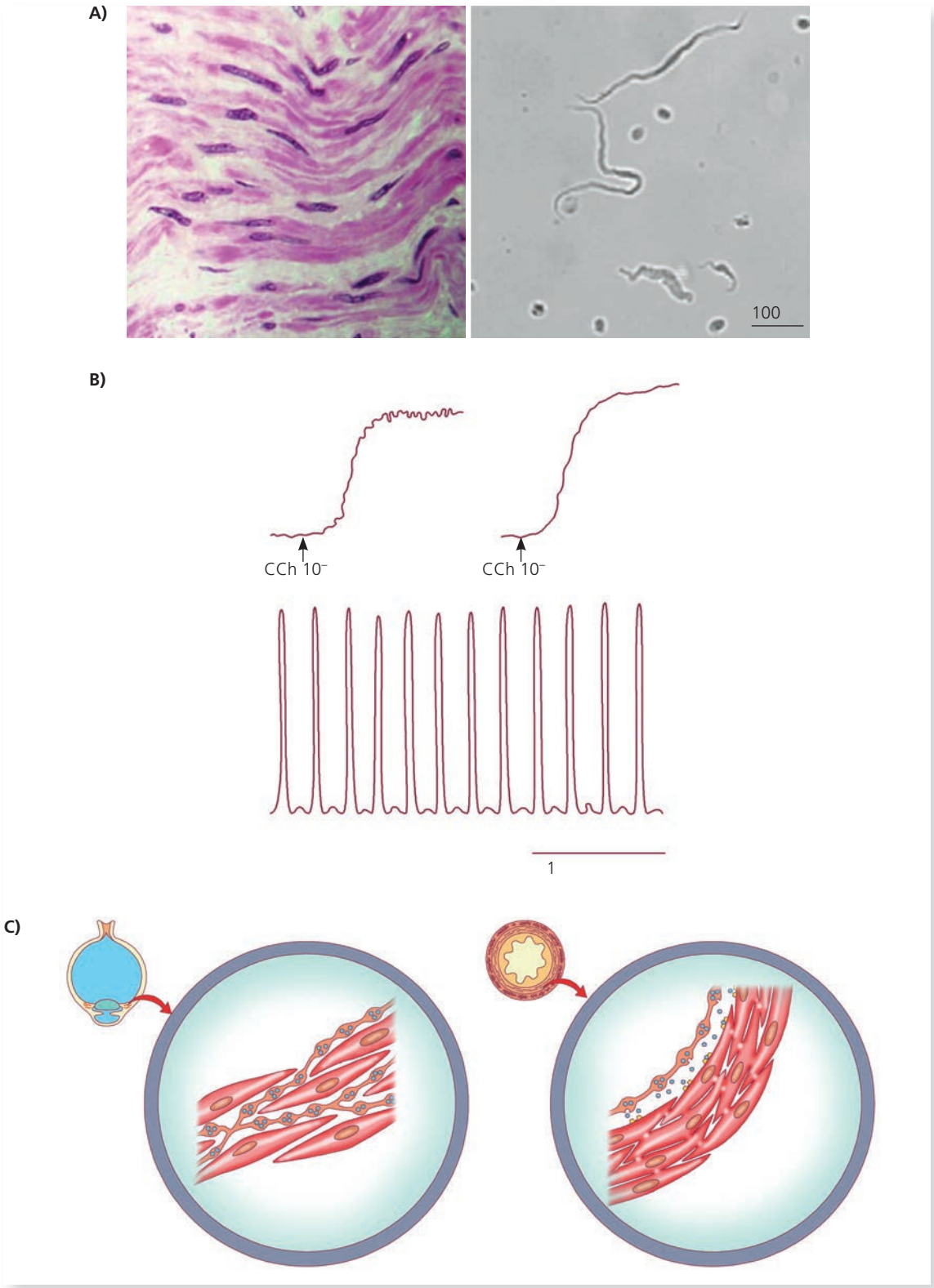


Figura 5.4 Estructura del músculo liso. **A)** Microfotografía que muestra una capa de células musculares lisas en las que se observa la ausencia de estriaciones transversales y microfotografía de células musculares lisas disociadas enzimáticamente. Obsérvese el estado relajado y contraído de las mismas. **B)** Contracciones tónica (superior) y fásica (inferior) registradas en el músculo liso de la vejiga y del uréter, respectivamente. **C)** Tipos de músculo liso multiunitario y unitario. Músculo ciliar (multiunitario) y músculo liso intestinal (unitario).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sugerido que estas zonas están involucradas en el manejo "*handling*" del Ca^{2+}. El RS forma complejos con el sarcolema que lo recubre, que se han descrito como una ruta para la entrada de Ca^{2+} a través de canales operados por almacén (SOC) que puede participar en el llenado de los almacenes de Ca^{2+}, y activar diferentes bombas de Na^+, Ca^{2+} y el NCX. Además, hay evidencias de que muchos tipos de células tienen dos almacenes de Ca^{2+} funcionalmente diferentes y que el contenido de Ca^{2+} de ambos almacenes del RS puede ser regulado por el NCX. El RS es sensible a un número de estímulos, uno de los más importantes es el mismo Ca^{2+}. El Ca^{2+} es liberado por inositol trifosfato (IP_3), por activación del canal del IP_3R por el mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducido por IP_3 (del inglés, *IICR*), o puede ser liberado de otro almacén por Ca^{2+} activando un mecanismo de CICR, por activación del canal del RyR. Por tanto, el Ca^{2+} es capaz de activar directamente bien el IP_3R o el RyR y por tanto desencadenar la liberación de Ca^{2+} del RS. El papel del RS en la recaptación de Ca^{2+} es similar al que tiene en el músculo cardíaco.

Las fibras musculares lisas tienen, al igual que las esqueléticas, filamentos finos (7 nm de diámetro) que contienen actina y filamentos gruesos (15 nm de diámetro) con miosina. Sin embargo, la relación entre ellos es mayor (15:1) que en el músculo esquelético (3:1). Además, el contenido celular de actina y tropomiosina es el doble, aproximadamente, del que se encuentra en el músculo estriado. Los filamentos finos de actina son muy largos y se encuentran predominantemente alineados a lo largo del eje longitudinal de la fibra.

Los filamentos gruesos de miosina carecen de la bipolaridad y de la zona central que tienen en el músculo esquelético, son más largos que en el músculo esquelético y, a diferencia de este, toda la superficie del filamento está cubierta por cabezas de miosina. Si a todo ello se une el contenido bajo de miosina del músculo liso, el resultado final es una disposición en pequeños grupos de tres o cuatro filamentos gruesos, rodeados por gran cantidad de filamentos finos. Esta dispersión de los filamentos gruesos y la ausencia, por tanto, de un patrón de bandas, lleva a la apariencia lisa de estas fibras musculares. Dentro de la fibra muscular lisa, los filamentos finos se organizan en haces que se insertan en unas estructuras denominadas cuerpos densos y bandas densas que se hallan distribuidas a través de la fibra y unidas a la membrana celular.

La célula muscular lisa no contiene troponina ni nebulina, pero sí dos proteínas que se hallan ausentes en el músculo estriado: caldesmona y calponina. Se ignora la función concreta de estas proteínas, pero no parecen ser fundamentales para el ciclado de los enlaces cruzados. Los cuerpos y bandas densos están constituidos, al igual que las líneas Z del músculo estriado, por α-actinina, por lo que son el equivalente funcional de estas en el músculo liso. Los cuerpos densos se unen entre sí por los filamentos intermedios, cuyo diámetro se encuentra entre el de los filamentos finos y gruesos, y están compuestos, según el tipo de músculo liso, por polímeros de proteínas de desmina o vimentina. La red que integra a los filamentos intermedios y a los cuerpos y bandas densas constituye un citoesqueleto que se comporta como un arnés, transmitiendo la actuación del sistema contráctil a toda la fibra muscular. Las células de músculo liso poseen fibras proteicas de la matriz extracelular que las unen entre sí y transfieren la fuerza de la contracción de una célula a otra (figura 5.5A).

MECANISMO CONTRÁCTIL

Aunque la actina del músculo liso presenta pequeñas diferencias en cuanto a la secuencia de aminoácidos con respecto a la del músculo esquelético, y la miosina tiene una menor actividad ATPasa, el mecanismo de la contracción, al igual que en el músculo esquelético, implica la interacción entre la actina y la miosina y, consecuentemente, el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos con la consiguiente formación y destrucción de enlaces cruzados entre ambas proteínas contráctiles. Asimismo, el Ca^{2+} tiene un papel activo en el fenómeno contráctil pero, a diferencia del músculo esquelético, la $[Ca^{2+}]$ intracelular puede verse afectada por numerosos factores. Todo ello determina que, a pesar de ciertas similitudes, el mecanismo que subyace en la contracción del músculo liso tenga peculiaridades propias derivadas de la presencia de elementos característicos que participan en el proceso.

En todos los músculos lisos un incremento global de la $[Ca^{2+}]$ intracelular es la señal para el inicio de la contracción. El músculo liso contiene cadenas ligeras de miosina de 20 kDa (LC_{20}) con capacidad para ser fosforiladas, y cadenas alcalinas. Para que la contracción tenga lugar, es imprescindible que las LC_{20} sean fosforiladas. Además, a diferencia del músculo esquelético, carece de troponina, aunque posee una proteína, calmodulina (CaM), que forma complejos con el Ca^{2+} (Ca^{2+}/CaM) ya que, al igual que la troponina C, presenta en su molécula cuatro regiones de unión al ion. El incremento global de la $[Ca^{2+}]$ intracelular activa la vía de la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) dependiente del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

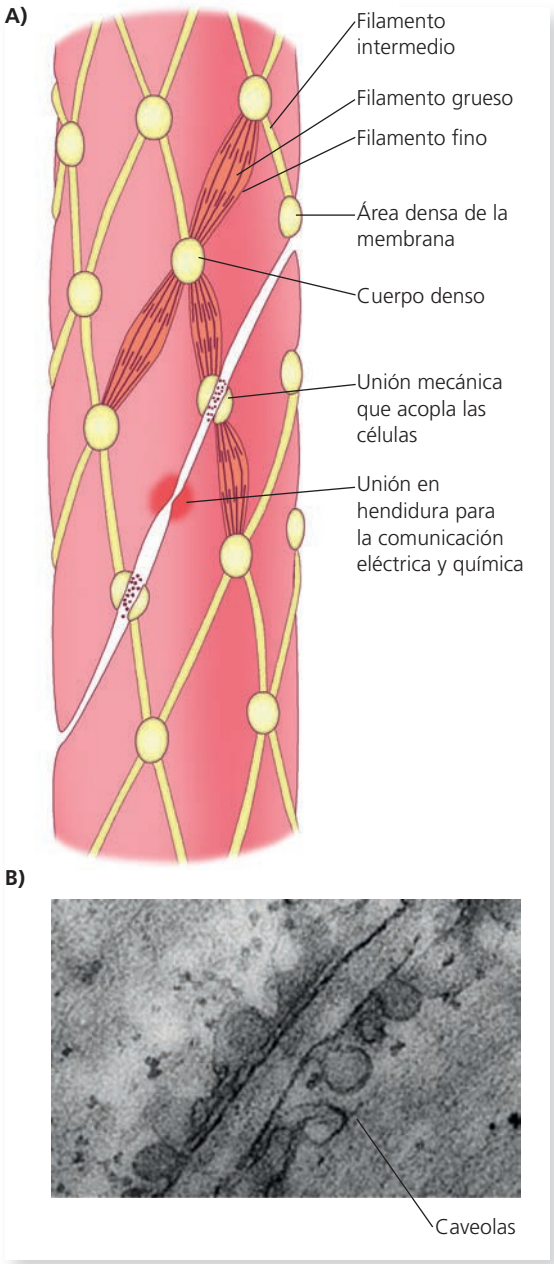


Figura 5.5 Organización de la musculatura lisa y expresión de caveolas en el sarcolema. **A)** Organización de los filamentos contráctiles y del citoesqueleto en las fibras musculares lisas. Las uniones mecánicas permiten el acoplamiento funcional del aparato contráctil entre las fibras adyacentes. Los filamentos intermedios y los cuerpos y áreas densas actúan como un arnés que transmite el deslizamiento de los filamentos a toda la fibra muscular lisa. **B)** Las caveolas son invaginaciones de la membrana, en forma de ánfora, que ocupan periódicamente microdominios en el sarcolema de las células musculares lisas incrementando la superficie de la célula.

complejo Ca^{2+}/CaM e induce la fosforilación de las LC_{20} de la miosina, dando lugar a la actividad ATPasa de la miosina y a la formación cíclica de enlaces cruzados de actina/miosina. El músculo liso posee asimismo una enzima, la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP), que actúa defosforilando la LC_{20} de la miosina, aunque su actividad no se ve influida por el Ca^{2+} y es más lenta que la cinasa activadora. Tomando en conjunto estas características se ha establecido un modelo para explicar la secuencia de acontecimientos en la contracción del músculo liso. La despolarización de la membrana induce la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L $Ca_v1.2$ situados en el sarcolema y la entrada de Ca^{2+} a través de estos determina el incremento en la [Ca^{2+}] libre intracelular y este mismo Ca^{2+} es el que induce la liberación de Ca^{2+} del RS activando el mecanismo de CICR, por activación del canal del RyR, o puede liberarlo de otro almacén de Ca^{2+} por el mecanismo de IICR, por activación del canal del IP_3R dando lugar a la entrada de Ca^{2+} a través del canal operado por depósito (del inglés, *SOC*) del sarcolema por el mecanismo de entrada de Ca^{2+} por canales operados por depósito (del inglés *SOCE*) (véase más adelante). El Ca^{2+} se une a la proteína CaM formando un complejo Ca^{2+}/CaM. Este complejo activa la MLCK, que induce la actividad ATPasa de la miosina dando lugar a la hidrólisis del ATP, que a su vez cataliza la fosforilación de la LC_{20} (LC_{20}-P) y a la formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina, que permiten el deslizamiento de los filamentos y la contracción. Al finalizar la entrada de Ca^{2+} por el cierre de los canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$ disminuye la [Ca^{2+}] intracelular, la MLCK se inactiva y se activa la MLCP produciendo la desfosforilación de la cadena ligera e impidiendo que se formen los enlaces cruzados, lo que lleva a la relajación de la fibra muscular. Este modelo de fosforilación de la LC_{20} de la miosina permite explicar las contracciones cortas o fásicas, que se producen en respuesta a una relativamente breve estimulación celular del tipo que sea (figura 5.6). El músculo liso tiene también la capacidad de producir contracciones prolongadas y sostenidas cuando el impulso excitador es de larga duración. La contracción tónica o sostenida tiene una fase inicial de desarrollo rápido hasta alcanzar un nivel que se mantiene en una segunda fase, mientras que permanece la estimulación. El mecanismo de fosforilación a través de la MLCK sustenta la fase inicial de la contracción tónica o duradera. Se ha observado que a un incremento inicial en la [Ca^{2+}] libre intracelular y en el grado de fosforilación de la LC_{20} al comienzo de la contracción, correspondiendo con una mayor velocidad de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

esta, le sigue un pronunciado descenso hasta valores ligeramente superiores a los de reposo, lo que coincide con una velocidad muy baja de contracción y una disminución en la utilización de ATP. Este hecho sugiere la participación de otro mecanismo en el mantenimiento de la tensión muscular. Este estado fisiológico de contracción mantenida es también dependiente de Ca^{2+}, lo que implica que el mecanismo que participa en su desarrollo tiene que tener una mayor sensibilidad al Ca^{2+} que el mecanismo ejercido por la MLCK. Se han propuesto varios mecanismos celulares para explicar este mantenimiento de la tensión con bajos niveles de fosforilación de la LC_{20} durante las contracciones sostenidas:

1) Se ha sugerido que el mantenimiento de la tensión se debe a un cambio en los enlaces cruzados, que pasarían a un estado cerrado o bloqueado (del inglés, *latch*), durante el cual se mantiene la fuerza de la contracción con un bajo consumo de ATP. Este estado podría reflejar la desfosforilación de la LC_{20} de miosina por la MLCP, ya que, durante esta, la velocidad del ciclo de unión-desunión entre la actina y la miosina se hace muy lenta, y, además, se debe refosforilar la LC_{20} para poder empezar un nuevo ciclo.

2) Se ha indicado también que la regulación de los enlaces de unión se llevaría a cabo por una proteína contenida en el filamento fino, la caldesmona, la cual puede inhibir la unión de la miosina no fosforilada a la actina. Sin embargo, se ignora la función concreta de esta proteína que no parece fundamental para el ciclado de los enlaces cruzados.

3) Por último, se ha propuesto la participación de una enzima denominada proteína cinasa C (PKC) en el mantenimiento de la tensión. La PKC se halla en estado inactivo en el citoplasma, y se activa a consecuencia de un incremento en la producción de diacilglicerol (DAG), en presencia de Ca^{2+} y de fosfatidilserina. Esta activación supone la traslocación de la PKC desde el citosol a la membrana donde es capaz de fosforilar varias proteínas, entre las que se encuentran las contenidas en los filamentos intermedios. Esta fosforilación produce una redisposición estructural de estos filamentos que sería la responsable del mantenimiento de la tensión. La señal que origina la producción de DAG y, por tanto, la activación de la PKC, es la estimulación de otra enzima, la fosfolipasa C (PLC), como consecuencia de la unión de un neurotransmisor o una hormona, a un receptor de la membrana perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G (G_q) (GPCRs), lo cual produce la hidrólisis de un fosfolípido de membrana, el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (IP_2), produciéndose DAG e IP_3. De esta manera, la activación de la PKC está acoplada a la activación del receptor, y permite mantener la contracción mientras dure el estímulo (figura 5.7). La activación de la PKC es dependiente de Ca^{2+}, pero en ocasiones puede producirse con niveles basales del catión; es decir, su sensibilidad al Ca^{2+} aumenta, explicando por qué una contracción puede mantenerse con bajos niveles de Ca^{2+} libre citosólico.

CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

El incremento global de la $[Ca^{2+}]$ intracelular para la contracción se puede producir como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} desde el exterior de la fibra, a través de canales de Ca^{2+} situados en la membrana, o por la liberación de Ca^{2+} del RS. Estos canales de Ca^{2+} pueden activarse por variaciones en el potencial de membrana, canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes (VOC) $Ca_v1.2$, o por la unión de diferentes agentes a GPCRs situados en la membrana celular, canales operados por receptor (ROC). El estímulo que provoca la contracción puede ser, como en el músculo esquelético, la actividad eléctrica en la cual operan, fundamentalmente, los VOC, aunque también el músculo liso puede activarse por la acción directa de neurotransmisores y hormonas locales o circulantes, los cuales actúan a través de los ROC.

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

Al contrario de lo que sucede en el músculo estriado, la excitabilidad del músculo liso no es debida a la participación del Na^+ en la generación del potencial de acción. Alison Brading y Tadao Tomita descubrieron, a finales de los años 60 del siglo pasado, los mecanismos fundamentales subyacentes a la excitabilidad del músculo liso y describieron por primera vez que los iones de Ca^{2+} dan lugar a los potenciales de acción que motivan la contracción del músculo liso. Alison Brading estableció, además, la importancia de las bombas iónicas modulando la excitabilidad del músculo liso, en particular el NCX. Esto demostró que la función del músculo liso estaba modelada por una sutil interrelación entre los canales iónicos y las bombas iónicas, y que los músculos lisos de diferentes órganos tie-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nen diferentes propiedades eléctricas y mecánicas. Así, el valor del potencial de membrana en reposo del músculo liso, que puede oscilar entre –35 y –70 mV, depende de la permeabilidad relativa de la membrana a los distintos iones y de los gradientes de concentración para cada uno de ellos. Estos gradientes iónicos deben su existencia a la presencia de aniones no permeables en el interior de la fibra muscular y a la acción de mecanismos activos, fundamentalmente las bombas Na-K ATPasa, Ca ATPasa o el NCX expresados en el sarcolema.

ACOPLAMIENTO ELECTROMECÁNICO

Es la entrada de iones de Ca^{2+} al interior de la fibra, a través de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L, $Ca_v1.2$, la principal responsable del potencial de acción en el músculo liso. A diferencia de los canales de Na^+ del nervio y del músculo esquelético y cardíaco, la apertura de los canales de Ca^{2+} es más lenta, lo que determina la mayor duración del potencial de acción en el músculo liso. La membrana de las fibras musculares lisas también posee canales de K^+ de diferentes tipos –voltaje-dependientes (K_v), rectificadores de entrada (K_{ir}), activados por Ca^{2+} (K_{Ca}), sensibles a ATP (K_{ATP}), etc.– cuya apertura origina la repolarización e hiperpolarización de la membrana y el cierre de los canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$, lo que lleva al cese de la entrada de Ca^{2+} y de la contracción. Aunque con estas características básicas, la actividad eléctrica de los músculos lisos es muy variada. En este sentido, algunos músculos lisos presentan potenciales de acción que varían desde breves espigas a largos potenciales en los que la repolarización se retrasa apareciendo una meseta en su desarrollo. Asimismo, existen músculos lisos que no generan potenciales de acción, aunque sus fibras presentan canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes cuya apertura promueve una entrada de Ca^{2+} que únicamente origina una despolarización gradual y sostenida. En algunos tejidos, el músculo liso presenta oscilaciones espontáneas lentas del potencial de membrana denominadas ondas lentas, que cuando alcanzan valores umbrales para la apertura de canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$ generan potenciales de acción de Ca^{2+} que se superponen a ellas dando lugar a la contracción, como ocurre en el músculo liso del tubo digestivo. Por otro lado, ciertos músculos lisos poseen regiones marcapasos constituidas por grupos de fibras que generan rítmicamente una alta actividad eléctrica que expresan canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes. Estos músculos presentan un número elevado de uniones en hendidura, por lo que sus fibras están acopladas eléctricamente; de ese modo la actividad que producen las fibras de las regiones marcapasos puede extenderse fácilmente al resto. No obstante, sea cual sea el tipo de actividad eléctrica, esta se encuentra sustentada por la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$ situados en el sarcolema, y es este mismo Ca^{2+} el que con su entrada en la fibra determina la liberación de Ca^{2+} del RS dando lugar al mecanismo de contracción. A este tipo de acoplamiento entre la excitación y la contracción, que tiene su origen en la actividad eléctrica, se le denomina acoplamiento electromecánico (figura 5.6).

ACOPLAMIENTO FÁRMACO-MECÁNICO

La unión de diversos agentes (neurotransmisores, hormonas, etc.) a receptores específicos de la familia de los GPCRs de la membrana celular permite un incremento de la $[Ca^{2+}]$ en el interior de la fibra muscular lisa y sin que se dé necesariamente ningún cambio en el potencial de membrana puede dar lugar a dos tipos de respuesta, la contracción o la relajación de la célula muscular lisa. La unión del agente a un GPCR de la membrana da lugar a un aumento de la $[Ca^{2+}]$ intracelular como una consecuencia de la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} ROC situados en la membrana, y/o también de la ocupación del receptor, que determina la liberación al citosol del Ca^{2+} almacenado en el RS. El mecanismo de liberación de Ca^{2+} del RS implica una cadena de reacciones cuyo inicio lo constituye la unión de un agente a un GPCR, lo que determina la activación de una proteína G_q de la membrana y, consecutivamente, la estimulación de la PLC, que cataliza la hidrólisis del IP_2 en la membrana celular. La hidrólisis de este compuesto lleva a la formación de DAG y de IP_3. El DAG, como se vio anteriormente, actúa en la activación de la PKC. El IP_3 actúa a su vez sobre receptores IP_3R de la membrana del RS provocando la liberación del Ca^{2+} almacenado en él por el mecanismo de IICR. La disminución de la concentración de Ca^{2+} en la luz del RS debido a la acción del IP_3 es la señal que activa una entrada ubicua de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, y fue descrita por James W. Putney en 1986, que la denominó "*entrada capacitativa*" de Ca^{2+}. Actualmente se sabe que la entrada de Ca^{2+} por el mecanismo de SOCE es el fenómeno por el cual el agotamiento de los depósitos intracelulares de Ca^{2+} abre canales tipo SOC del sarcolema. Así, la disminución en la $[Ca^{2+}]$ tras

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

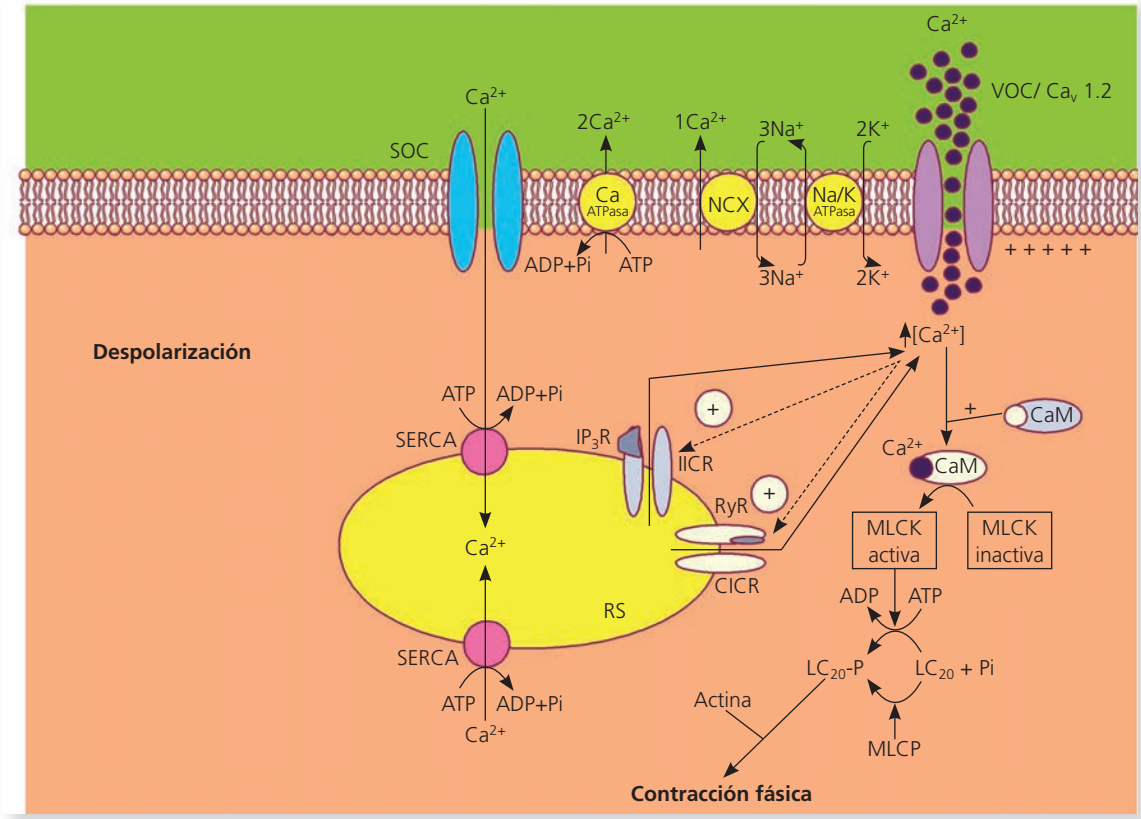


Figura 5.6 Acoplamiento electro-mecánico. Contracción del músculo liso. CaM, calmodulina; CICR, mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}; RyR, receptor de rianodina; IICR, mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por inositol trifosfato (IP_3); IP_3R, receptor de IP_3; LC_{20}, cadena ligera de la miosina de 20 kDa; MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina; MLCP, fosfatasa de la cadena ligera de la miosina; P, estado fosforilado. RS, retículo sarcoplásmico; SERCA, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco-endoplásmico; SOC, canal operado por el almacén; VOC, canal operado por voltaje. Véase el texto.

el vaciamiento del RS se detecta y se transmite a los canales del sarcolema para permitir el flujo de Ca^{2+} a través de canales SOC hacia el sarcoplasma, donde a continuación la SERCA lo secuestra para mantener elevados los niveles de la $[Ca^{2+}]$ en el RS y que así poder ser utilizado de nuevo cíclicamente para la contracción. A este proceso de activación que provoca la contracción por la acción directa de sustancias sobre receptores específicos se le denomina *acoplamiento fármaco-mecánico* (figura 5.7).

Como se ha mencionado más arriba, la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes tipo L $Ca_v1.2$ es la fuente principal del incremento transitorio de Ca^{2+}, el cual activa la formación cíclica de enlaces cruzados y la contracción. Esta relación puede estar modulada de una forma Ca^{2+}-dependiente o Ca^{2+}-independiente. La sensibilización al Ca^{2+}, en la cual la relación entre la $[Ca^{2+}]$ intracelular y la tensión se desvía de tal forma que la tensión se produce por un menor incremento en la $[Ca^{2+}]$, dando lugar a cambios en la relación entre la MLCK y la actividad de la MLCP es llevada a cabo por la vía de la Rho/Rho-cinasa. En respuesta a la activación del receptor GPCR, RhoA, la forma unida a GTP de una GTPasa pequeña, se trasloca a la membrana y activa la Rho-cinasa, que defosforila a la subunidad reguladora de la MLCP inhibiendo su actividad. Esta sensibilización al Ca^{2+} por la vía de la Rho/Rho-cinasa contribuye a la fase tónica de la contracción inducida por agonista en el músculo liso.

Cuando la excitación, del tipo que sea, cesa, sobreviene la relajación y los niveles de Ca^{2+} vuelven a sus valores de reposo por el cese de la entrada de Ca^{2+}. Esta acción es ejercida por los mecanismos de extrusión de Ca^{2+} de la membrana celular, representados por la bomba de Ca ATPasa y por el NCX, así como por la recaptación del Ca^{2+} por parte del RS a través de la actividad de la SERCA de su membrana que, al igual que en el músculo cardíaco, está regulada por la fosforilación del fosfolambano (figura 5.8). Estudios de imagen de Ca^{2+} en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

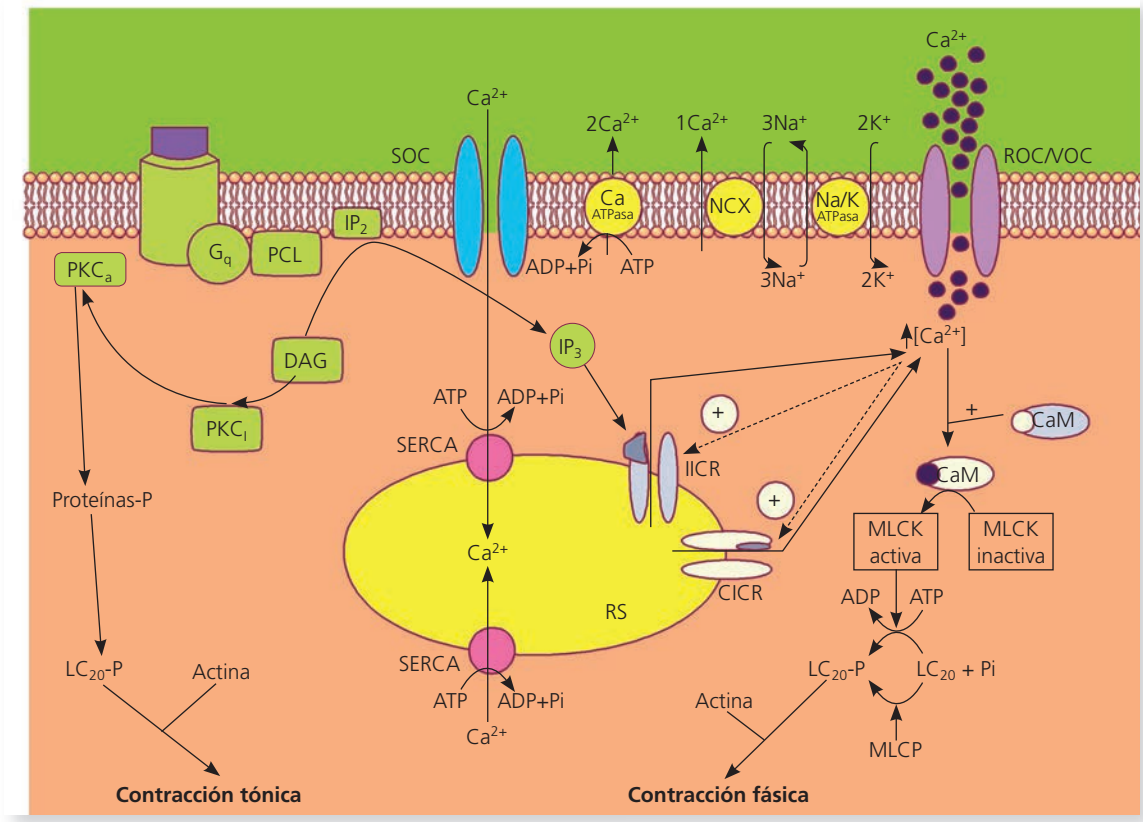


Figura 5.7 Acoplamiento fármaco-mecánico. Contracción del músculo liso. Efecto de un agonista sobre receptores acoplados a proteínas G_q contráctiles. CaM, calmodulina; CICR, mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}; RyR, receptor de rianodina; IICR, mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducida por inositol trifosfato (IP_3); IP_3R, receptor de IP_3; LC_{20}, cadena ligera de la miosina de 20 kDa; MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina; MLCP, fosfatasa de la cadena ligera de la miosina; G, proteína G; PLC, fosfolipasa C; PIP2, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; DAG, diacilglicerol; PKC, proteína cinasa C (i, inhibida; a, activada); P, estado fosforilado. RS, retículo sarcoplásmico; SERCA, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco-endoplásmico; SOC, canal operado por el almacén; ROC, canal operado por receptor; VOC, canal operado por voltaje.

células musculares lisas han revelado dos eventos de liberación de Ca^{2+} diferentes, destellos "*sparks*" de Ca^{2+} y soplos "*pufs*" de Ca^{2+}. Se piensa que los destellos de Ca^{2+} median la apertura de grupos de canales RyR en el RS, mientras que los soplos de Ca^{2+} median la apertura de grupos de canales IP_3R. En realidad, en el músculo liso los destellos de Ca^{2+} se han propuesto como controladores tanto de la contracción como de la relajación. En el caso de la relajación, los destellos de Ca^{2+} activan canales K_{Ca} de alta conductancia (BK_{Ca}) dando lugar a una corriente de salida de K^+ que hiperpolariza la membrana. Por tanto, el Ca^{2+} de RS puede mediar un mecanismo activo de relajación.

Pero al igual que ocurre con la contracción, la unión de diversos neurotransmisores, hormonas, etc. a receptores específicos de la familia de los GPCRs de la membrana celular puede dar lugar a la relajación del músculo liso. Así, la unión de un agente a un GPCR motiva la activación de una proteína Gs de la membrana que va a activar a la enzima adenilato ciclasa, que hidroliza el ATP y da lugar a un incremento en la [AMPc] intracelular dando lugar a la activación de la PKA que induce la fosforilación de canales de K^+, motivando la salida de K^+ e hiperpolarizando la membrana. Este hecho promueve el cierre de canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$, lo que determina la disminución de la $[Ca^{2+}]$ intracelular por los mecanismos ya descritos, a saber, extrusión de Ca^{2+} por la actividad de la bomba de Ca ATPasa y por el NCX del sarcolema y la recaptación de Ca^{2+} por la SERCA, todo lo cual da lugar a la destrucción de los enlaces cruzados entre actina y miosina y a la relajación de la fibra muscular lisa (figura 5.9).

Respuesta miogénica

Una vía extra de excitación en algunos tipos de músculo liso se produce como consecuencia de su

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

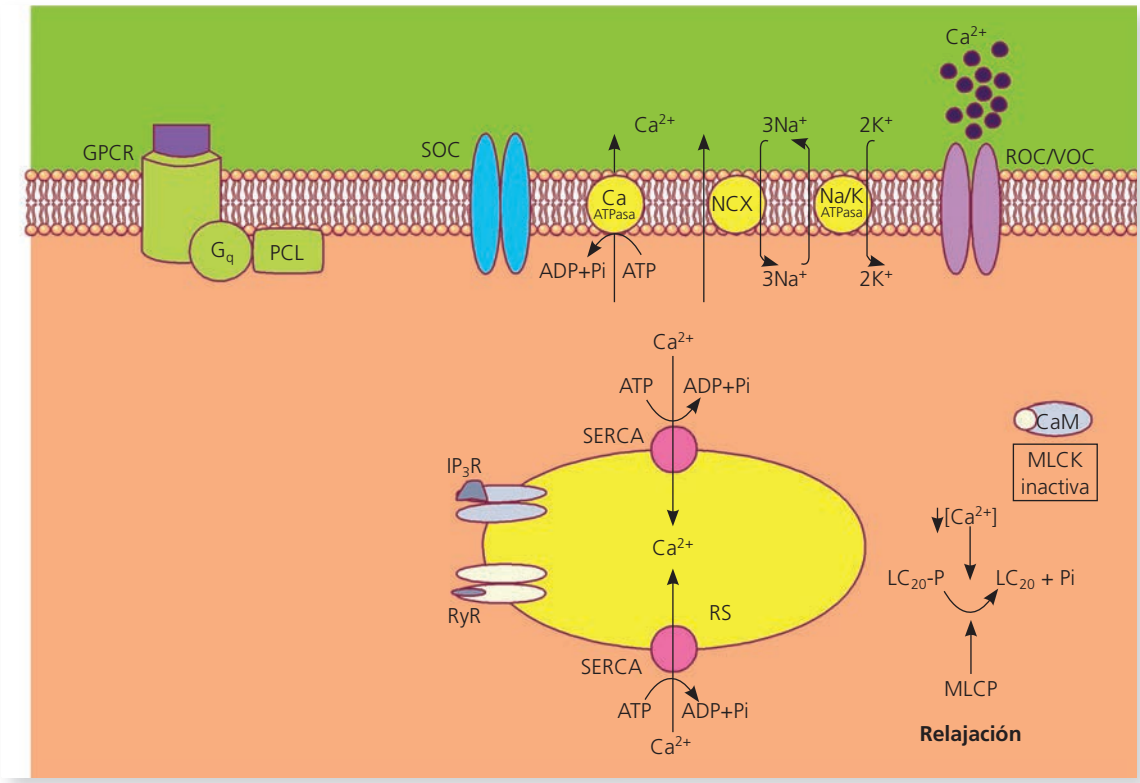


Figura 5.8 Acoplamiento fármaco-mecánico. Finalización de la contracción. Relajación del músculo liso con los mecanismos de recaptación y extrusión de Ca^{2+}. Ca ATPasa, bomba de Ca ATPasa; NCX, intercambiador 3 Na^+ / 1 Ca^{2+}; SERCA, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco-endoplásmico.

estiramiento. En algunas fibras musculares lisas esta situación produce su despolarización y la contracción consecutiva por la entrada de Ca^{2+}, es lo que se conoce como respuesta miogénica. En células que son activas espontáneamente, el estiramiento incrementa la frecuencia de potenciales de acción y aumenta la fuerza contráctil. La despolarización producida por el estiramiento es una propiedad intrínseca de las células musculares lisas que lo poseen, e implica la apertura de canales iónicos sensibles al estiramiento, que permiten el influjo de Ca^{2+}, entre otros iones.

REGULACIÓN DEL MÚSCULO LISO

Regulación nerviosa

Si bien el músculo esquelético se encuentra en su mayor parte bajo control voluntario, el músculo liso es fundamentalmente involuntario. Las actividades eléctrica y contráctil del músculo liso se conservan a pesar de su denervación. La función de la inervación nerviosa no es iniciar la actividad del músculo liso sino regularla. La inervación del músculo liso corre a cargo de los sistemas nerviosos autónomo y entérico (tracto gastrointestinal), a través de axones posganglionares provenientes de ganglios que están fuera del sistema nervioso central, inervación extrínseca, y mediante plexos contenidos en el propio tejido muscular, particularmente en el tracto digestivo, inervación intrínseca. Asimismo, también existe una inervación sensorial aferente, situada en los plexos y que interviene en diversos reflejos. En contraposición a las uniones neuromusculares especializadas del músculo esquelético, el músculo liso presenta uniones difusas. Las fibras nerviosas que inervan el músculo liso están muy ramificadas, y presentan separadas a intervalos a lo largo del axón una serie de abultamientos o varicosidades de las que se liberan los neurotransmisores para unirse con receptores específicos de las membranas de las fibras musculares lisas. Los neurotransmisores liberados, acetilcolina, noradrenalina y diversos péptidos, una vez unidos a sus GPCRs pueden producir acciones tanto excitadoras como inhibidoras, como consecuencia de su acoplamiento a enzimas y canales de membrana dando lugar a segundos mensajeros (IP_3, nucleótidos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

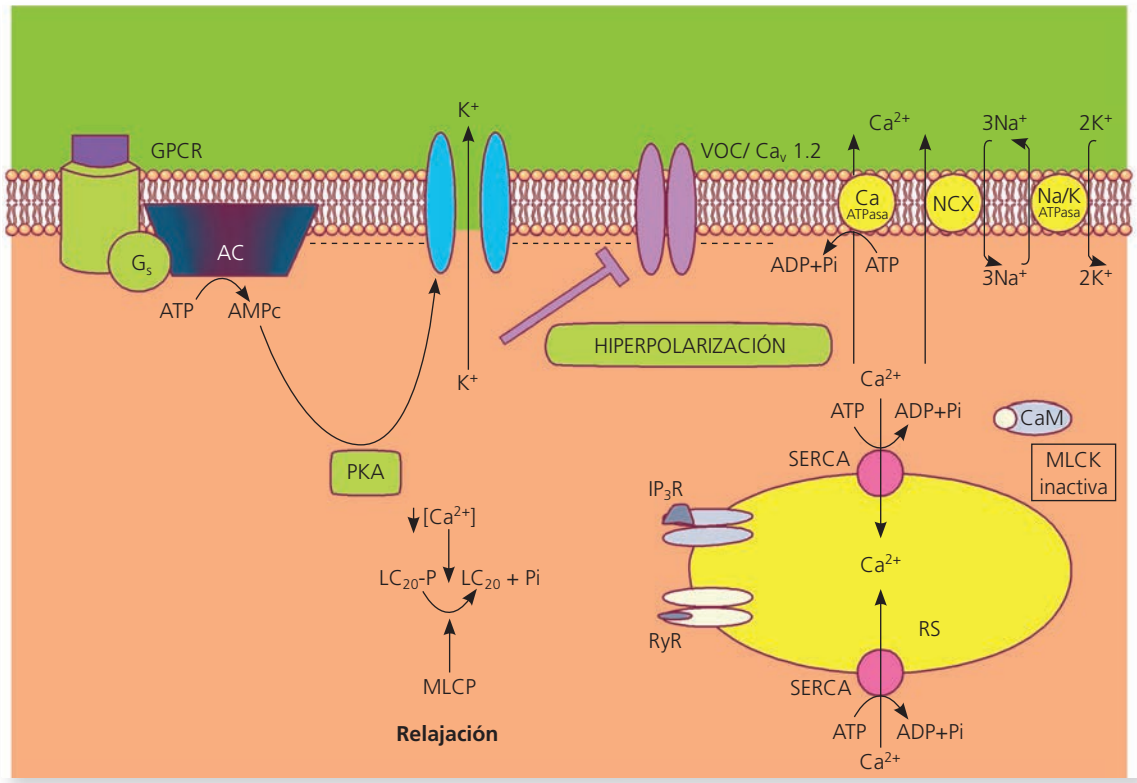


Figura 5.9 Acoplamiento fármaco-mecánico. Relajación del músculo liso. Efecto de un agonista sobre receptores acoplados a proteínas G_s relajantes. Ca ATPasa, bomba de Ca ATPasa del sarcolema; NCX, intercambiador 3 Na^+ / 1 Ca^{2+}; G, proteína G; AC, adenilato ciclasa C; PKA, proteína cinasa A; LC_{20}, cadena ligera de la miosina de 20 kDa; MLCP, fosfatasa de la cadena ligera de la miosina; RS, retículo sarcoplásmico. SERCA, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco-endoplásmico; VOC, canal operado por voltaje.

cíclicos, etc.). La respuesta de las fibras depende de la concentración de los neurotransmisores y de la naturaleza de los receptores presentes. La concentración del neurotransmisor se ve afectada por diversos factores, como el tamaño de la hendidura sináptica, la distancia de difusión, la liberación, la recaptación y el catabolismo. El efecto de los neurotransmisores puede ser excitador o inhibidor. La acción excitadora determinante de la contracción, puede deberse bien a la despolarización de la membrana y a la apertura de canales de Ca^{2+} tipo L $Ca_v1.2$, a la activación de la PLC y la consiguiente producción de IP_3 y DAG, o bien a la apertura de canales ROC (figuras 5.6, 5.7). Por el contrario, un efecto inhibidor lleva a la relajación del músculo liso bien como consecuencia de la hiperpolarización de la membrana por la apertura de canales de K^+, o bien por la activación de la enzima adenilato ciclasa que cataliza un aumento en la producción de AMPc intracelular a partir del ATP. El incremento de AMPc actúa, a su vez, como segundo mensajero, activando la PKA y, por tanto la fosforilación de ciertas proteínas y enzimas (canales, bombas de Ca^{2+}, etc.), lo que lleva a una reducción en la [Ca^{2+}] intracelular y a la relajación (figura 5.9). El carácter excitador o inhibidor depende del neurotransmisor, del receptor, y del tipo de músculo liso. Aunque los vasos sanguíneos están fundamentalmente controlados por el sistema nervioso simpático, en general, los sistemas simpático y parasimpático, a través de sus neurotransmisores noradrenalina y acetilcolina, respectivamente, tienen efectos antagónicos, realizando así un control dual excitador-inhibidor del músculo liso necesario para el mantenimiento de la homeostasis.

Regulación humoral

La actividad reguladora no se extiende solo a los neurotransmisores liberados de las terminaciones nerviosas. En este sentido existen diferentes factores, entre los que se incluyen hormonas locales y circulantes, factores paracrinos, endoteliales, gases, iones y fármacos, los cuales ejercen efectos estimulantes o inhibidores sobre el músculo liso. Muchos de estos factores actúan a través de GPCRs

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

específicos de la membrana celular que ponen en marcha mecanismos de activación, en muchos casos comunes, que provocan efectos similares a diferentes factores. Los efectos excitadores e inhibidores ejercidos por estos factores se deben en último término a variaciones en la [Ca^{2+}] intracelular que se producen por modificaciones de la actividad eléctrica, activación de canales ROC, movilización de Ca^{2+} de depósitos intracelulares, estimulación de enzimas y proteínas, activación de segundos mensajeros, etc. El grado de respuesta a estos factores depende, al igual que en los neurotransmisores, de su concentración y de la naturaleza de los receptores.

Recientemente se ha descubierto que muchas células, entre las que se encuentran las células endoteliales de los vasos sanguíneos y ciertas neuronas, sintetizan y liberan un compuesto de estructura elemental y muy lábil, el óxido nítrico (NO) un gas liberado por las células endoteliales, que estimula la actividad de la enzima guanilato ciclasa, dando lugar a un aumento de la [GMPc] intracelular lo que determina la hiperpolarización, por la salida de K^+ a través de canales de K^+ y la relajación de la célula muscular lisa vascular. La producción de NO en las células endoteliales, desde donde se difunde a las fibras musculares adyacentes, adscribe a este compuesto un papel de regulador paracrino del músculo liso vascular. De igual forma, su liberación de terminaciones nerviosas le convierte en un nuevo y particular neurotransmisor capaz de ejercer un papel controlador sobre la musculatura lisa de otros órganos, en particular de los tejidos eréctiles.

BIBLIOGRAFÍA

- Bers, D.M. "Cardíac excitation–contraction coupling". *Nature.* 415: 198-205, 2002.
- Brading, A.F. "Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function". *J. Physiol.* 570:13-22, 2006.
- Brading, A.F.; García-Sacristán, A. y Rivera, L. "Physiology of ureteral smooth muscle and control of peristalsis in the upper urinary tract". En: *Aspects of pharmacology of the pyeloureter with clinical perspectives. Editors: Jens Mortensen, Frederik Andreasen and Ulf Simonsen.* pp 1-18. 2009.
- Brooks, H.L. y Barrett, K.E. *Ganong. Fisiología médica.* 24ª edición. McGraw-Hill. 2014.
- Guyton, A.C. y Hall. J.E. *Tratado de Fisiología Médica.* Elsevier. 2016.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. *Histología Básica.* Médica Panamericana, 2015.
- Kidder, G.M. y Winterhager, E. "Physiological roles of connexins in labour and lactation". *Reproduction,* 150: R129-R136. 2015.
- Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Fisiología.* 6ª edición. Elsevier. 2009.
- Reece, W.O.; Erickson, H.H., Goff, J.P. y Uemura, E.E. *Dukes' Physiology of Domestic Animals.* Willey Blackwell, Reino Unido. 2015.
- Rivera, L. y Brading, A.F. "The role of Ca^{2+} influx and intracellular Ca^{2+} release in the muscarinic-mediated contraction of mammalian urinary bladder smooth muscle". *B. J. Urol. Int.* 98: 868-875. 2006.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología humana. Un enfoque integrado.* Médica Panamericana. 2014.
- Somlyo, A.P. y Somlyo, A.V. "Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: Modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase". *Physiological Reviews* 83: 1325-1358, 2003.
- Tomaselli, G.F. y Marbán, E. "Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure". *Cardiovascular Research* 42: 270-283. 1999.
- Zicha, J.; Behuliak, M.; Pintérová, M.B.; Kuneš, M.J. y Vaněčková, I. "The interaction of calcium entry and calcium sensitization in the control of vascular tone and blood pressure of normotensive and hypertensive rats". *Physiol. Res.* 63: S19-S27, 2014.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 6

Transmisión sináptica. Unión neuromuscular

Albino García Sacristán

Contenidos:

- **Transmisión en las sinapsis químicas.**
- **Despolarización-Hiperpolarización.**
- **Potencial postsináptico excitador.**
- **Sinapsis inhibidoras.**
- **Sinapsis eléctricas.**
- **Sinapsis mixtas.**
- **Unión neuromuscular.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las neuronas se encuentran en contacto funcional con otras neuronas, así como con células musculares y glandulares. La unión de la terminación de un axón con otra neurona, o con células del músculo esquelético, cardíaco, liso o glandular se denomina *sinapsis*, término que significa conexión y que fue establecido, por primera vez, por el fisiólogo inglés Charles Sherrington (figura 6.1).

En las sinapsis, el potencial de acción propagado por la neurona presináptica se transmite a la célula inmediata o postsináptica, según el mecanismo por el cual el impulso pasa de una célula a la otra, las sinapsis pueden clasificarse en:

a) sinapsis químicas,
b) sinapsis eléctricas,
c) sinapsis mixtas.

En la *sinapsis química*, la neurona presináptica libera una substancia química denominada neurotransmisor en la hendidura sináptica, entre la célula presináptica y la postsináptica. El neurotransmisor se une en la membrana postsináptica a receptores específicos, con los que se abren los canales de la membrana, permitiendo que a través de ellos fluyan corrientes iónicas, que modifican el potencial de la membrana postsináptica, excitándola, inhibiéndola o alterando de alguna forma su sensibilidad.

En la *sinapsis eléctrica*, la separación entre la membrana pre y postsináptica apenas existe, estableciéndose uniones estrechas entre las células. Estas uniones celulares son las "uniones en hendidura" o "uniones gap" que permiten el paso del impulso desde la neurona presináptica a la postsináptica directamente, sin que medien neurotransmisores.

Se denominan *sinapsis mixtas* a ciertas sinapsis en las que coexisten ambos tipos de transmisión, la química y la eléctrica.

TRANSMISIÓN EN LAS SINAPSIS QUÍMICAS

La sinapsis neuronal se compone de un terminal presináptico y de una membrana postsináptica, existiendo entre ambos un espacio o hendidura sináptica (figura 6.2). En la mayoría de los casos, el componente presináptico es un botón del axón, pero el lado postsináptico puede estar formado por cualquier parte de la superficie de una segunda neurona. Habitualmente, el componente postsináptico es una dendrita (sinapsis *axodendrítica*), pero puede ser el cuerpo principal de la neurona o soma (sinapsis *axosomática*) o incluso la superficie de otro axón (sinapsis *axoaxónica*) (figura 6.3).

En el terminal presináptico existe una gran acumulación de vesículas sinápticas que contienen los transmisores químicos, que cuando se liberan a la hendidura sináptica, excitan o inhiben a la neuro-

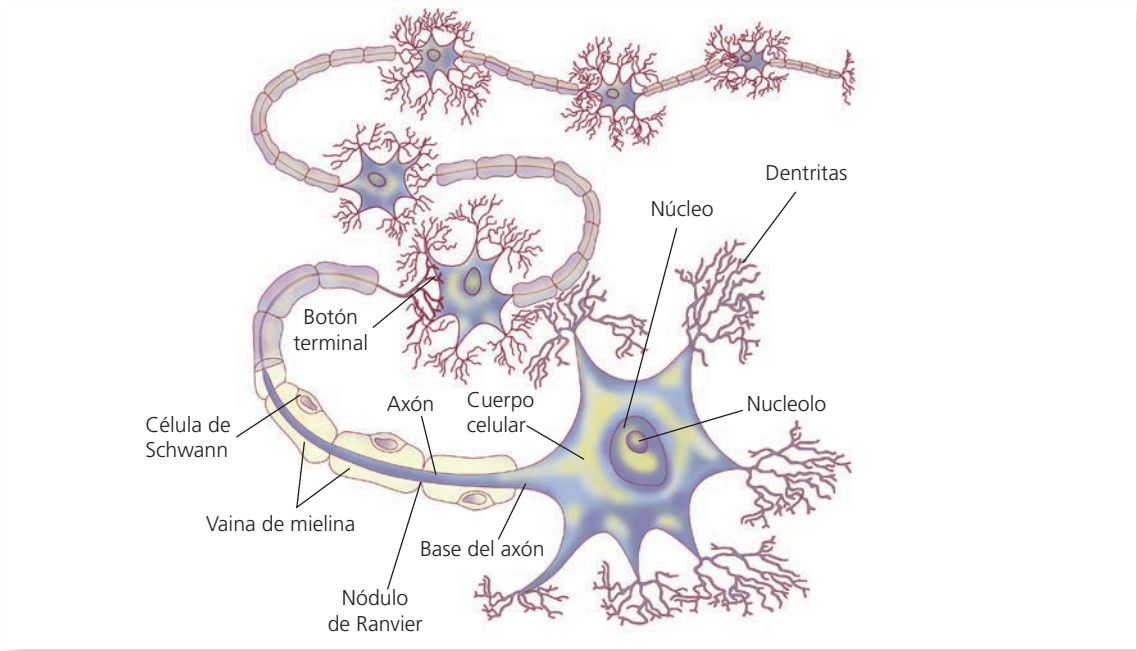


Figura 6.1 Sinapsis neuronales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

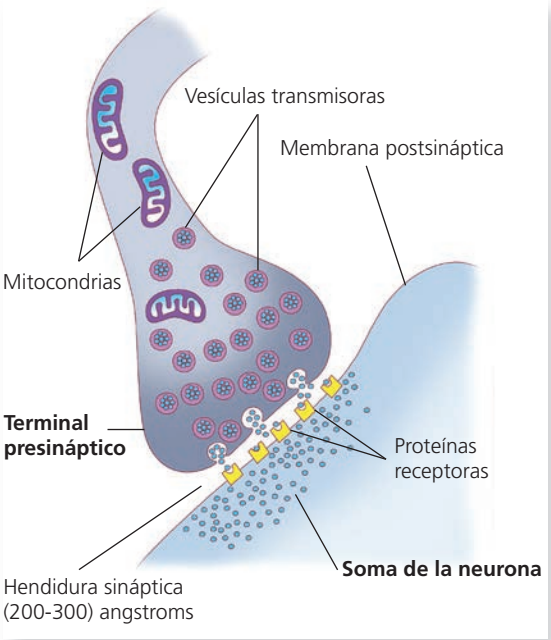


Figura 6.2 Esquema de una sinapsis química.

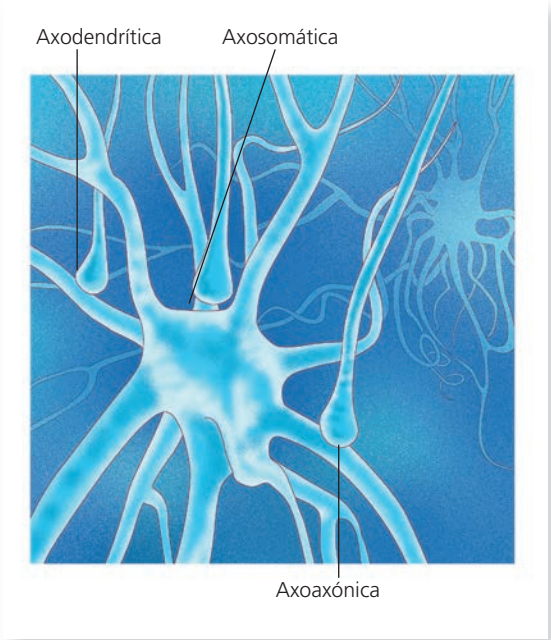


Figura 6.3 Formas de sinapsis químicas.

na postsináptica. Otro componente importante del terminal presináptico son las mitocondrias, que suministran el ATP (trifosfato de adenosina) necesario para la síntesis de nuevas moléculas de neurotransmisor.

La hendidura sináptica suele tener una anchura de 200-300 angstroms, espacio suficiente como para interrumpir en forma súbita la transmisión eléctrica y por lo tanto necesaria la transmisión química que permita establecer la unión funcional.

La membrana postsináptica presenta sitios receptores específicos, donde se van a unir los neurotransmisores. La interacción del neurotransmisor y su receptor provoca la apertura de los canales iónicos específicos que se encuentran en la membrana postsináptica, lo que motiva el flujo iónico, que puede despolarizar o hiperpolarizar la membrana.

Liberación del neurotransmisor

La propagación del potencial de acción por el axón y la llegada del mismo al terminal presináptico produce el vaciado de las vesículas en la hendidura sináptica (figura 6.4).

La membrana del terminal presináptico contiene canales de Ca^{2+} regulados por voltaje, que se abren por la despolarización, permitiendo así la entrada del catión. El aumento brusco de la concentración citoplasmática de Ca^{2+} provoca la fusión de las membranas de las vesículas sinápticas con la membrana celular, abriéndose al exterior y vaciando finalmente su contenido en la hendidura sináptica por el proceso denominado *exocitosis* (figura 6.5).

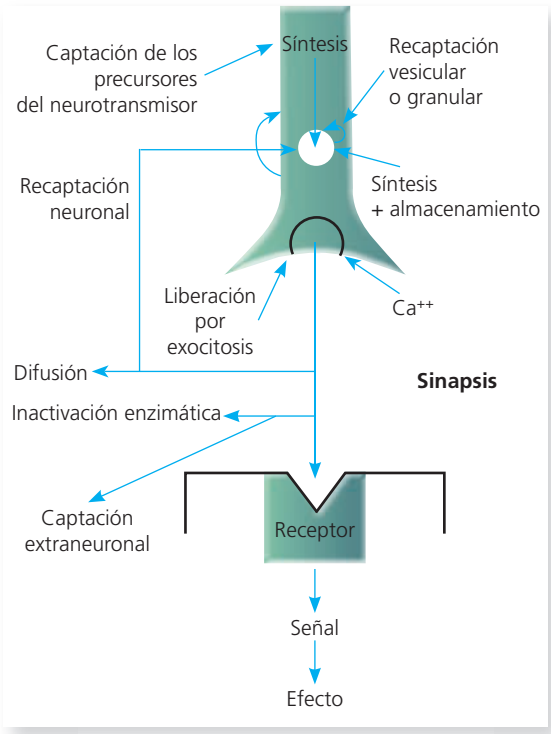


Figura 6.4 Liberación e inactivación de un neurotransmisor en una sinapsis química.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

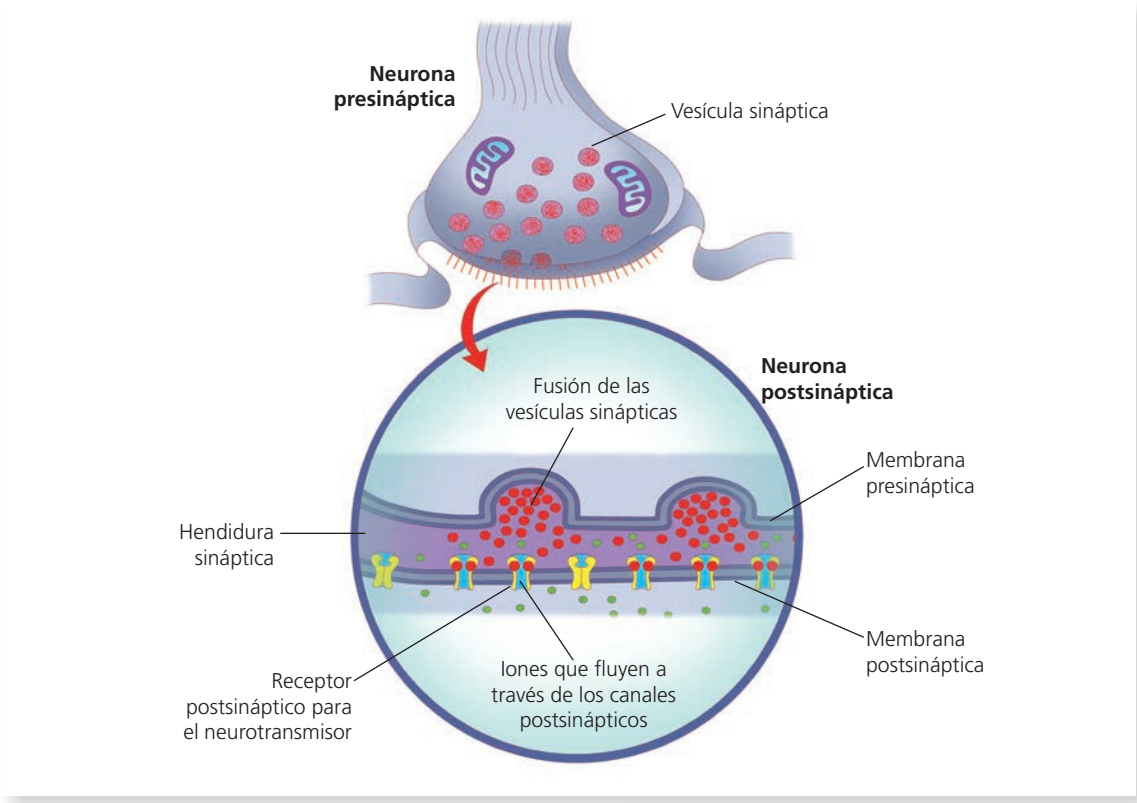


Figura 6.5 Exocitosis de una vesícula sináptica.

Generalmente, unas pocas vesículas vierten su neurotransmisor a la hendidura después de cada potencial de acción. Como el vaciamiento de cada vesícula es total, la cantidad de transmisor liberado será siempre un múltiplo de la concentración unitaria presente en cada vesícula. La cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana del terminal presináptico, y por lo tanto la cantidad de neurotransmisor liberado, está en función del número de canales de Ca^{2+} activados y del tiempo que estos permanecen abiertos. En las neuronas colinérgicas las vesículas almacenan de 2.000 a 10.000 moléculas del neurotransmisor acetilcolina y existen suficientes vesículas como para transmitir desde unos centenares hasta más de 10.000 potenciales de acción.

La regulación de la liberación del neurotransmisor se relaciona fundamentalmente a nivel de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes del terminal presináptico. Los iones de calcio cuando entran en el terminal se unen a moléculas de proteína presentes en la membrana interna sináptica. La entrada presináptica de Ca^{2+} es imprescindible para que se libere neurotransmisor en la hendidura sináptica. Así, múltiples experimentos han observado que la inducción de despolarización en el terminal mediante un electrodo intracelular provoca la liberación de transmisor, aún en presencia de bloqueantes de los canales de sodio (por ejemplo tetradotoxina) o de potasio (por ejemplo, tetraetilamonio). En cambio, si se bloquean los canales de Ca^{2+} (por ejemplo, con verapamil o ion Mg^{2+}), se impide la entrada presináptica de este ión y el terminal no puede liberar el neurotransmisor.

Los cambios en la concentración de Ca^{2+} libre intracelular participan en diversos procesos fisiológicos y patológicos. En reposo, la concentración intracelular de Ca^{2+} es de 10^{-7} M. Para activar como señal, el Ca^{2+} intracelular debe aumentar de 1.000 a 10.000 veces. Existen canales de calcio en todas las células nerviosas, en las células musculares esqueléticas, cardíacas y lisas, en las que estos canales son importantes para el acoplamiento excitación-contracción, y en las células endocrinas, en las que median la liberación de hormonas. La aplicación de técnicas electrofisiológicas, como el "*patch-clamp*", y de marcadores fluorescentes intracelulares, como los del grupo quin-2/fura-2, han significado un considerable avance en el estudio de esta señal intracelular.

El estudio de las neuronas por estos medios ha indicado la existencia de cinco tipos de canales de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Ca^{2+} voltaje dependientes, denominados T, L, N, P/Q y R, con propiedades biofísicas y farmacológicas específicas y con funciones fisiológicas diferentes. Los *canales de tipo L* son bloqueados selectivamente por las dihidropiridinas, un grupo de fármacos con gran importancia clínica en el tratamiento de la hipertensión. Los *canales de tipo P/Q* son bloqueados selectivamente por la ω-agatoxina, un componente del veneno de la tarántula del género Atrax. Los *canales tipo N* son bloqueados selectivamente por una toxina obtenida del veneno del caracol marino de cono, la ω-conotoxina. Los canales de tipos L, P/Q, N y R necesitan una despolarización bastante intensa para su activación y, por tanto, a menudo se denominan *canales Ca^{2+} activados mediante voltaje elevado*. Por el contrario, los canales de Ca^{2+} de tipo T son *canales Ca^{2+} activados mediante voltaje bajo* y se abren en respuesta a pequeñas despolarizaciones próximas al umbral para la generación de un potencial de acción.

El neurotransmisor, después de ser liberado en la hendidura sináptica, puede unirse en la membrana postsináptica a sitios específicos, denominados receptores. Los receptores son complejos proteicos especiales, y la unión neurotransmisor-receptor motiva un cambio en la conductancia de la membrana postsináptica por apertura o cierre de canales específicos para ciertos iones. Los canales iónicos son las proteínas responsables de la génesis y coordinación de las señales eléctricas que permiten al cerebro pensar, al corazón latir y al músculo contraerse.

Acción del neurotransmisor sobre la membrana postsináptica. Interacción con receptores

Una vez liberado el neurotransmisor por la neurona presináptica en la hendidura sináptica, este puede hacer contacto con la membrana postsináptica, donde existen gran número de proteínas receptoras capaces de reconocer con gran especificidad a cada neurotransmisor. Estas proteínas receptoras o *receptores* tienen dos componentes:

a) Un componente de unión, que sobresale de la cara externa de la membrana hacia la hendidura sináptica y donde se une el neurotransmisor.
b) Un componente ionóforo que recorre transversalmente la membrana hacia el interior de la neurona postsináptica.

El resultado final de la transmisión química, motivado por la unión del neurotransmisor a sus receptores específicos, consiste en un cambio en la conductancia de la membrana postsináptica por apertura o cierre de canales específicos para ciertos iones. Los efectos postsinápticos de un neurotransmisor no son características propias del transmisor, sino resultado de su interacción con receptores específicos. Así, un mismo neurotransmisor puede ser excitador en algunas sinapsis e inhibidor en otras. Es el receptor el que determina si la sinapsis es facilitadora o inhibidora. En general, la apertura o cierre de los canales en la membrana postsináptica se produce por:

a) Unión directa del complejo neurotransmisor-receptor con un canal determinado. Estos receptores forman parte constitutiva de un canal iónico o ionóforo, y se abren en algunos casos ante la presencia del neurotransmisor; en otros, se cierran canales normalmente abiertos, como ciertos canales de K^+.

Los receptores nicotínicos para la acetilcolina son un claro ejemplo de este tipo de transmisión. Estos receptores se encuentran presentes en los somas y dendritas de las neuronas postganglionares del sistema nervioso autónomo, en el sistema nervioso central y en las sinapsis neuromusculares. El receptor nicotínico es una proteína pentamérica de un peso molecular de aproximadamente 250.000 daltons, que forma parte de un canal iónico con alta especificidad para el Na^+ y más baja para el K^+. Cuando la acetilcolina se une al receptor nicotínico, se abre el canal iónico y se genera despolarización postsináptica.

Otro ejemplo de unión directa del complejo neurotransmisor-receptor con un canal iónico es el de receptor gabaérgico de tipo A, que forma parte de un complejo supramolecular constitutivo del canal de Cl^-. Cuando el neurotransmisor GABA se asocia a su receptor provoca un aumento directo de la conductancia para el Cl^-, generando una hiperpolarización de la membrana postsináptica.

b) Unión del neurotransmisor con su receptor, que activa la maquinaria metabólica de la membrana postsináptica, desencadenando la síntesis de un segundo mensajero intracelular, siendo este el responsable de la transmisión. Después de la unión neurotransmisor-receptor en la membrana postsináptica se producen una serie de fenómenos metabólicos que concluyen en la fosforilización de proteína-cinasas. Estas enzimas activan a diversas proteínas celulares.

La acción beta de la noradrenalina es un claro ejemplo de transmisión por síntesis de segundo mensajero. La estimulación de los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

receptores β-adrenérgicos motiva que el receptor active una proteína transductora asociada, la proteína G, que se une a una molécula de GTP, y actuando como GTPasa, se asocia como subunidad catalítica de la adenilciclasa. Esta enzima aumenta la producción de AMPc, que activa una proteína-cinasa específica (proteína cinasa A), originando cambios lentos en la conductancia iónica de la membrana postsináptica, como por ejemplo la fosforilización de canales de K^+, con inactivación de estos, lo que motiva un aumento de la concentración intracelular de este ion y la posterior despolarización.

La activación del receptor gabaérgico de tipo B constituye otro ejemplo de cambios iónicos en la membrana postsináptica mediados por un segundo mensajero. El efecto tipo B del GABA supone una disminución de la conductancia al Ca^{2+} y, en algunos casos, un aumento de la conductancia al K^+, generando la hiperpolarización postsináptica.

Los cambios iónicos que se producen en la membrana postsináptica son más rápidos por unión directa del neurotransmisor-receptor que cuando se producen mediante síntesis de segundo mensajero, debido al tiempo de síntesis y migración intracelular del segundo mensajero sintetizado desde la membrana hasta el sitio de acción.

DESPOLARIZACIÓN-HIPERPOLARIZACIÓN

En consecuencia, ambos tipos de transmisión sináptica pueden determinar en la membrana (figura 6.6):

a) Despolarización o disminución del grado de negatividad intracelular, que puede llegar por suma espacial o temporal a generar un potencial de acción. El potencial sináptico despolarizante se denomina *potencial postsináptico excitador* o **PPSE**.

b) Hiperpolarización o incremento del grado de negatividad intracelular, que disminuye la excitabilidad postsináptica. El potencial sináptico hiperpolarizante se denomina *potencial postsináptico inhibitorio* o **PPSI**.

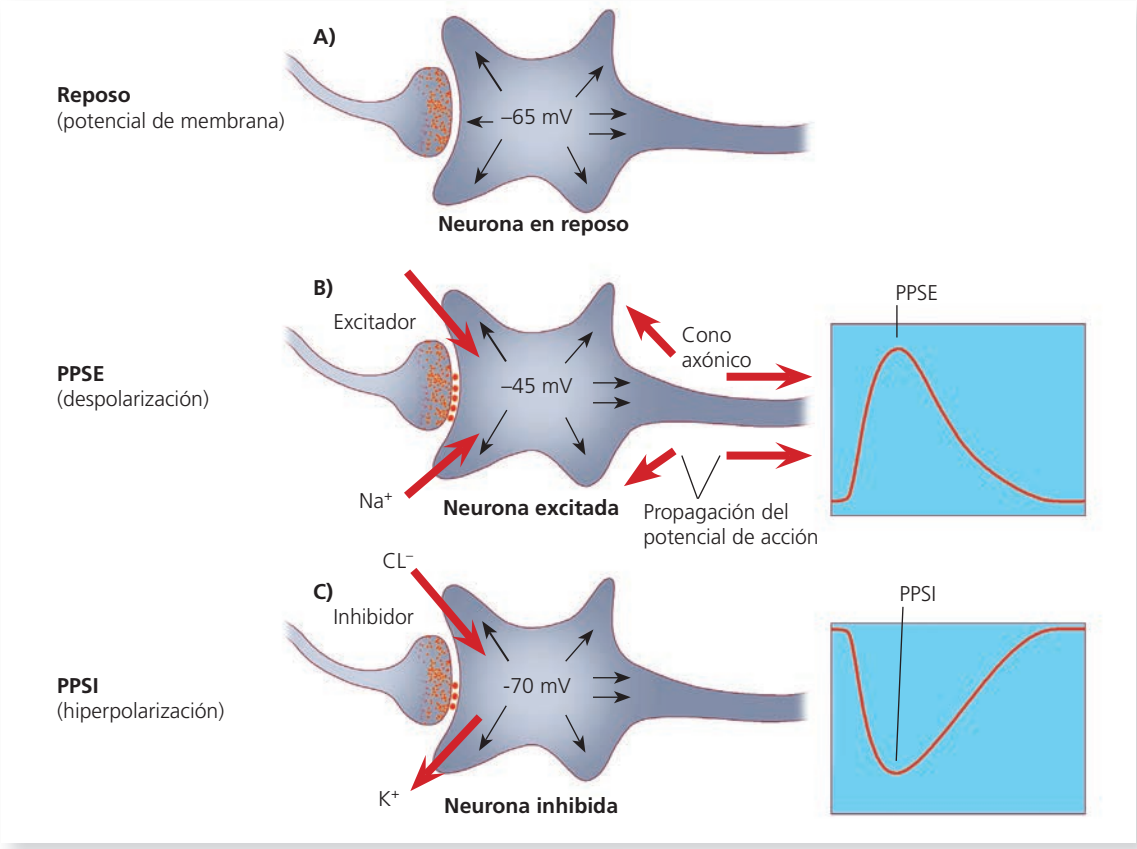


Figura 6.6 Sinapsis química: **A)** en reposo, **B)** despolarizada, **C)** hiperpolarizada.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

POTENCIAL POSTSINÁPTICO EXCITADOR

En las sinapsis excitadoras, la interacción del neurotransmisor con su receptor abre los canales de Na^+, lo que aumenta la permeabilidad de la membrana postsináptica para este ion. El flujo rápido de Na^+ hacia el interior neutraliza parte de la negatividad del potencial de membrana en reposo. Este aumento del voltaje por encima del potencial neuronal en reposo, es decir, hacia un valor menos negativo, se denomina potencial postsináptico excitador o PPSE, porque si este potencial se eleva lo suficiente evocará un potencial de acción en la neurona postsináptica, excitándola (figura 6.7).

Si el PPSE es producido por una descarga única, no repetitiva de transmisión a través de la sinapsis, se producirá un PPSE pequeño que decaerá durante un periodo de aproximadamente 15 ms, porque este es el tiempo requerido para la inactivación del neurotransmisor, para que las cargas positivas fluyan hacia las dendritas y el axón, o para que los iones de K^+ salgan o los iones de Cl^- entren para restablecer el potencial normal de membrana en reposo.

Antes de que el potencial de acción se pueda desarrollar en la neurona postsináptica, la membrana se tiene que despolarizar hasta su umbral de excitación, que es de aproximadamente –40 mV en las dendritas y en el soma y de –59 mV en el segmento inicial del axón de las motoneuronas alfa de la médula espinal. Dado que el potencial de membrana en reposo de estas neuronas es de –70 mV, resulta que el segmento inicial del axón o cono axónico es la porción más excitable, ya que para despolarizarse solamente necesita 11 mV, siendo por tanto esta región el punto de origen donde se genera el potencial de acción en una neurona motora. El principal motivo para que este sea el sitio donde se genera el impulso es que la membrana del soma tiene un número relativamente pequeño de canales de sodio operados por voltaje, lo que hace difícil abrir la cantidad necesaria de canales para que aparezca un potencial de acción. Sin embargo, la membrana del segmento inicial del axón tiene una concentración de canales siete veces mayor y, por tanto, puede generar un potencial de acción con mayor facilidad (figura 6.6B).

El hecho de que la despolarización en una sinapsis excitadora se produzca primero en el cono axónico, cuando la mayoría de las sinapsis en la neurona motora son axodendríticas y axosomáticas, se explica por la difusión de una corriente despolarizante electrónica proveniente de cada sinapsis que despolariza la membrana. Cuando un neurotransmisor activa los receptores en una sinapsis y se abren los canales iónicos que favorecen el flujo neto de cargas positivas, la membrana postsináptica se despolariza levemente. Se ha calculado que una sola sinapsis que actúe solamente una vez sobre la neurona motora, libera suficiente neurotransmisor como para establecer un PPSE de aproximadamente 100 a 200 mV. Es evidente que esta descarga es demasiado débil para producir un

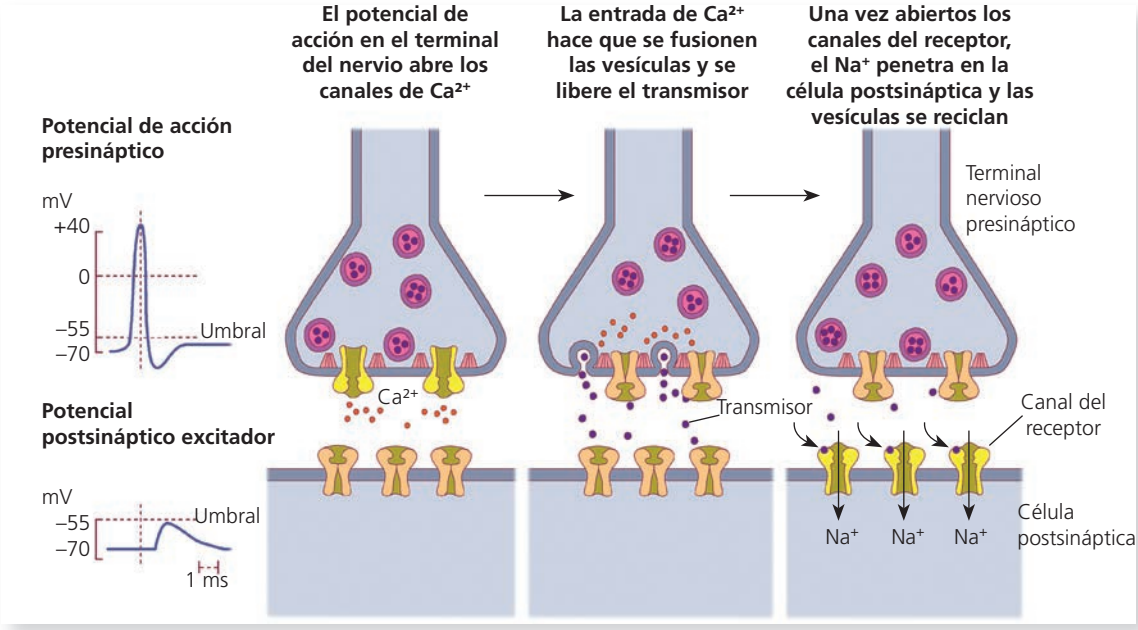


Figura 6.7 Potencial postsináptico excitador en la sinapsis química.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

potencial de acción. Además, el PPSE único se degradará, según se ha indicado anteriormente, antes de 15 ms, volviendo a su potencial de membrana en reposo si no se presenta una nueva activación de la sinapsis. No obstante, durante el PPSE el interior de la membrana postsináptica se encuentra temporalmente menos negativo que el neuroplasma que está a cierta distancia de la sinapsis. Por tanto, una corriente electrónica pasiva se difunde de la región menos negativa a la más negativa, y sale a través de la membrana adyacente en forma de corriente despolarizante capacitiva. La constante de longitud de esta corriente por lo general es suficiente para llegar al soma y al cono axónico aún desde la dendrita más alejada. Esto significa que mientras disminuye la intensidad de esta corriente capacitiva que se dirige hacia fuera al alejarse de la sinapsis, todavía queda algo de intensidad que ayuda a despolarizar el axón.

Por otro lado, la excitación de una única terminal presináptica sobre la superficie de una neurona producirá un PPSE, pero será insuficiente para generar una corriente electrónica capaz de despolarizar la neurona para que esta llegue al umbral de excitación. El motivo es que un único terminal solamente libera neurotransmisor para producir un PPSE de 0,5 a 1 mV como mucho, en vez de los 10 a 20 mV que se requieren para alcanzar el umbral usual de excitación. Sin embargo, muchas sinapsis que actúen de forma simultánea, o incluso una sola sinapsis que actúe de forma repetitiva a una frecuencia muy alta, son suficientes para generar un potencial de acción. A la primera forma se la denomina "sumación espacial" y a la segunda "sumación temporal". Por lo tanto, el potencial de membrana del cono axónico se puede despolarizar hasta llegar al umbral de excitación y dar origen posteriormente al potencial de acción mediante la sumación espacial y/o la sumación temporal de los PPSE (figura 6.8).

La *sumación espacial* es la adición de potenciales postsinápticos simultáneos por excitación de botones presinápticos múltiples situados en zonas muy dispersas de la membrana neuronal. Si se activa un número suficientemente grande de estas sinapsis al mismo tiempo, los PPSE locales se sumarán para producir una corriente electrónica con suficiente potencial para despolarizar el cono axónico hasta el umbral de excitación. Así, los PPSE en sitios dendríticos apartados contribuyen a la producción de un potencial de acción en el cono por medio de la dispersión instantánea de la corriente electrónica; pero si se activa simultáneamente un número insuficiente de sinapsis, la suma de los PPSE no llegará al umbral de excitación y solamente se

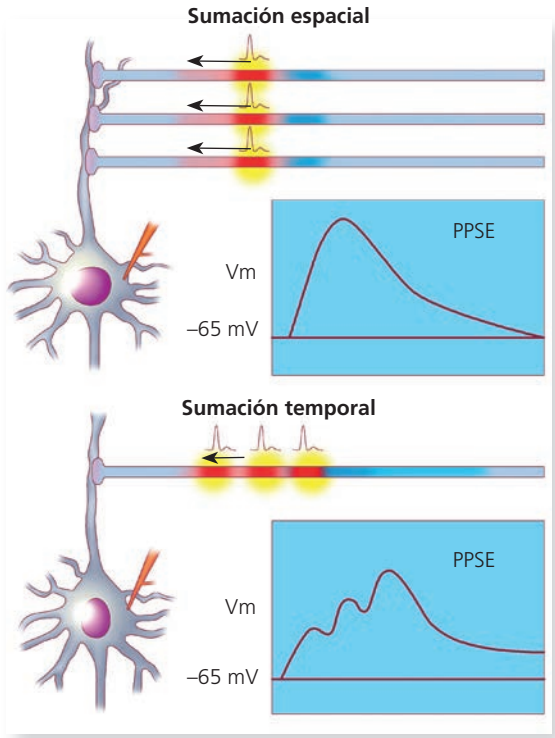


Figura 6.8 Sumación de potenciales postsinápticos.

observará una respuesta local, sin potencial de acción. Esta respuesta local se puede graduar, no así el potencial de acción, lo que quiere decir que la amplitud de los PPSE sumados varía en forma directa según el número de sinapsis que se activan simultáneamente. Por consiguiente, si la amplitud está por debajo del umbral de excitación, al aumentar el número de terminaciones presinápticas que se activan, aumentará la amplitud del PPSE, mientras que al disminuir el número de terminaciones que se activan, disminuirá la amplitud de PPSE. Por otro lado, si el número de PPSE que se activan es suficiente para llegar al umbral de excitación, se producirá un potencial de acción. La amplitud del potencial de acción será la misma siempre que se active un número suficiente de sinapsis hasta llegar al umbral de excitación, de modo que aunque se active, por ejemplo, un número dos veces mayor al necesario, no se observará ningún cambio en la amplitud. Por tanto, el potencial de acción es una respuesta de "todo o nada".

La *sumación temporal* es la adición de los PPSE resultantes de la activación a una frecuencia muy elevada de una sola sinapsis excitatoria. Cada vez que un botón presináptico se excita, el neurotransmisor liberado abre los canales iónicos de la membrana postsináptica durante aproximadamente 1 ms. Dado que el PPSE tiene una duración de hasta 15 ms, y si una sola sinapsis se activa en forma

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

repetitiva a una frecuencia elevada, los PPSE se sumarán hasta producir un grado mayor de despolarización que el que produce una sola excitación. Así pues, si los potenciales postsinápticos sucesivos en una sinapsis se producen con suficiente rapidez, se pueden sumar de la misma manera que se suman los potenciales postsinápticos de sinapsis muy dispersas por la superficie de la membrana neuronal.

Con frecuencia el PPSE no se ha elevado lo suficiente para alcanzar el umbral de excitación. Cuando esto sucede, se dice que la neurona se encuentra *facilitada*. Es decir, su potencial de membrana está más cerca de lo normal del umbral pero todavía no a ese nivel. No obstante, otra señal que entre en la membrana postsináptica procedente de otra sinapsis puede entonces excitar a la neurona con más facilidad.

SINAPSIS INHIBIDORAS

Además de los procesos excitadores locales y propagados del sistema nervioso, en las células nerviosas también se desarrollan procesos que reducen la actividad de las estructuras neuronales interesadas, procesos activos que reducen el estado de excitación de las neuronas. Así, la activación de la sinapsis no conduce a un estado de superior excitación de la membrana postsináptica, sino de inferior excitación. Por ello, estas sinapsis se denominan "sinapsis inhibidoras".

Existen dos tipos de inhibición en las sinapsis químicas. La "inhibición postsináptica", que reduce la excitabilidad de la membrana del soma y de las dendritas, y la "inhibición presináptica" que anula o reduce la liberación de los neurotransmisores en los terminales presinápticos.

La *inhibición postsináptica* produce efectos contrarios a los de la excitadora, pues en la sinapsis inhibidora, los neurotransmisores actúan sobre los receptores abriendo los canales iónicos que hiperpolarizan la membrana postsináptica. Esta combinación de flujos iónicos hace que el potencial de membrana sea aún más negativo que en estado de reposo, estableciéndose un potencial postsináptico inhibidor o PPSI (figura 6.6C).

Los PPSI resultan de la actividad de ciertos neurotransmisores sobre los canales de Cl^- o de K^+. Los gradientes químicos de estos dos iones son tales que el K^+ se difunde hacia fuera, mientras que el Cl^- lo hace hacia dentro, y como los potenciales de equilibrio de ambos iones son aún más negativos que el potencial de membrana en reposo, la apertura de estos canales hiperpolariza la membrana.

En realidad, cuando la célula se halle en estado de reposo el potencial de equilibrio del Cl^- va a ser prácticamente igual al potencial de membrana, por lo que la apertura de esos canales no produciría flujo neto de iones, y por lo tanto no habría PPSI. En cambio, durante una despolarización, habrá una entrada de ion reduciendo la amplitud de esa despolarización, lo cual constituye una inhibición. En ciertas sinapsis en la médula espinal se ha demostrado la existencia de una bomba que permite el flujo iónico ante la apertura de los canales de Cl^-, generando así un PPSI. El GABA y la glicina utilizan este mecanismo de aumento de la permeabilidad al Cl^- en sus efectos inhibitorios.

Otro resultado posible de la interacción neurotransmisor-receptor es el cierre de canales iónicos abiertos en reposo, como ocurre con la activación de los receptores muscarínicos, los cuales cierran canales de K^+ presentes en la superficie de la membrana, ya que este receptor actúa por intermedio de un segundo mensajero derivado del metabolismo de fosfolípidos de membrana. Algo similar se observa también en receptores adrenérgicos en la corteza, los cuales, mediante un aumento en el AMPc, cierran canales de K^+ dependientes del calcio. Esto lleva a una despolarización 10.000 veces más lenta que la obtenida por la apertura de canales de sodio.

La *inhibición presináptica* es un fenómeno común en el SNC, donde no hay cambio en el estado de excitación de la membrana postsináptica; lo que ocurre es que el proceso inhibitorio se establece por una sinapsis axoaxónica donde la actividad de uno de los axones modifica la liberación del neurotransmisor del otro. Una acción despolarizante sobre este último terminal, efectuada inmediatamente antes de la llegada de un potencial de acción, provoca que el potencial libere menos cantidad de neurotransmisor, probablemente por una menor entrada de calcio al terminal, debida a una apertura de menos canales de Ca^{2+} voltaje-dependien-

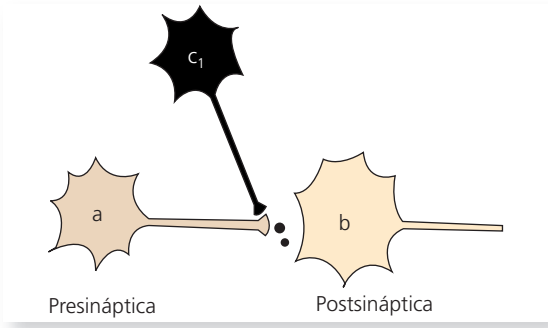


Figura 6.9 Inhibición presináptica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tes. Como los iones de calcio deben entrar en los terminales presinápticos antes de que las vesículas puedan liberar su neurotransmisor en la sinapsis, el resultado lógico es una reducción de la excitación neuronal (figura 6.9).

La inhibición presináptica es diferente de la postsináptica en lo que respecta a su sucesión temporal; esta normalmente dura solo unos pocos milisegundos, mientras que la presináptica dura alrededor de 100 a 150 ms. La inhibición presináptica aparece en muchas de las vías sensoriales del sistema nervioso. Así, las fibras nerviosas adyacentes se inhiben mutuamente, lo que minimiza la dispersión hacia los laterales de las señales que pasan de una fibra a la siguiente. En la médula espinal, en las sinapsis axoaxonales, el GABA reacciona con receptores de las terminaciones del nervio excitatorio, generando un mecanismo de inhibición presináptico.

Sumación simultánea de potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores

Una sola neurona motora puede recibir inervación presináptica de cientos o miles de neuronas; algunas de estas sinapsis serán excitadoras y darán origen a PPSE, mientras que otras serán inhibidoras y producirán PPSI. Por tanto, es lógico pensar que la magnitud de la suma de PPSE que se encuentren en el cono axónico disminuye por el efecto hiperpolarizante de las sinapsis inhibidoras que al mismo tiempo se activan. Por consiguiente, el potencial de membrana del soma y del cono axónico de la neurona motora está determinado en cualquier momento por el número, el tipo y la frecuencia de impulsos de las sinapsis que estos reciban; y solamente si el potencial excede el umbral del axón se produce un potencial de acción.

Por tanto, existen varias situaciones que pueden producir un potencial de acción en la neurona motora:

- Una, o al menos unas cuantas sinapsis excitadoras que se activen simultáneamente a una frecuencia elevada sin que haya al mismo tiempo sinapsis inhibidoras activadas.
- Muchas sinapsis excitadoras que se activan simultáneamente en diferentes sitios de la neurona, sin la acción de sinapsis inhibidoras que se activen al mismo tiempo.
- Un incremento de la amplitud de la suma temporal o espacial del PPSE para superar el efecto hiperpolarizante de las sinapsis inhibidoras que se activan simultáneamente.

En este último caso, si las sinapsis inhibidoras generaran un PPSI de –75 mV, la suma de los PPSE producidos por las sinapsis excitadoras tendría que aumentar lo suficiente como para despolarizar el cono axónico en 16 mV, en vez de 11 mV, para así llegar a –59 mV del umbral de excitación y generar el potencial de acción (figura 6.6).

Substancias transmisoras de sinapsis químicas

Se denomina *neurotransmisor* a la substancia que, originada en una neurona, ejerce el efecto fisiológico de la vía neural. Para que una substancia sea considerada como neurotransmisor deben cumplir los siguientes requisitos:

1. La substancia debe ser sintetizada por la neurona presináptica.
2. El estímulo neural fisiológico que llegue a las terminaciones presinápticas debe liberar la substancia.
3. La substancia debe actuar sobre la neurona postsináptica en forma similar al estímulo de la vía analizada.
4. Que existan sistemas efectivos para la inactivación rápida de dicha substancia (recaptación en el terminal presináptico, difusión al espacio extrasináptico, metabolismo, etc.).
5. La aplicación local de esta substancia o de fármacos similares debe producir efectos funcionales semejantes a los ocasionados por la liberación sináptica.

Un término utilizado con frecuencia es el de *neuromodulador*, que se aplica muchas veces inadecuadamente para describir a la neurotransmisión. Se denomina neuromodulador a la substancia que, liberada por la misma u otras neuronas, no ejerce el efecto fisiológico de la via neural, sino que aumenta o disminuye la actividad de la neurona. La neuromodulación puede ser presináptica, afectando la liberación del neurotransmisor, mediante un control de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; y postsináptica, modulando el efecto del neurotransmisor a través de modificaciones alostéricas de los receptores, o por interferencia con la síntesis de algún mensajero intracelular. Un aspecto diferencial importante entre neurotransmisión y neuromodulación es la forma como se ve afectado el potencial de membrana en reposo; los neurotransmisores cambian dicho potencial, mientras que los neuromoduladores no afectan al potencial, modificando exclusivamente la amplitud del efecto del neurotransmisor.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los neurotransmisores (tabla 6.1) identificados, parcial o totalmente, en vías neuronales comprenden seis grandes familias:

a) Aminas biógenas.
b) Aminoácidos.
c) Nucleótidos purínicos.
d) Neuropéptidos.
e) Gases.
f) Endocannabinoides.

Características de algunas substancias transmisoras

Se ha probado que la *acetilcolina* es un neurotransmisor en sinapsis neuromusculares, en las neuronas preganglionares autónomas, en las neuronas postganglionares parasimpáticas y en algunas simpáticas, en las células piramidales de la corteza motora y en los ganglios basales. En la mayoría de las sinapsis, la acetilcolina tiene un efecto excitador, sin embargo en algunas uniones neuroefectoras parasimpáticas periféricas tiene un efecto inhibidor (figura 6.10).

Las *catecolaminas* endógenas son noradrenalina, adrenalina y dopamina. La *noradrenalina,* es secretada por las neuronas postganglionares simpáticas, la médula adrenal y por muchas neuronas cuyos cuerpos celulares están localizados en el tallo cerebral y en el hipotálamo; actuando en unos casos como excitador y en otros como inhibidor (figura 6.11). La *adrenalina* se encuentra principalmente en la médula adrenal y en neuronas del bulbo y la protuberancia. La *dopamina* es la catecolamina con mayor presencia en el SNC, es secretada por neuronas mesencefálicas, sobre todo de la substancia negra. Estas neuronas terminan fundamentalmente en los cuerpos estriados de los ganglios basales. También hay neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo que se proyectan al sistema porta hipotálamo-hipofisario. El efecto de la dopamina suele ser inhibidor.

La *serotonina* es secretada por núcleos del rafe del tronco encefálico, que se proyectan a numerosas áreas del SNC, especialmente al hipotálamo y a la médula espinal. La serotonina actúa como inhibidor en las vías del dolor de la médula espinal.

Tabla 6.1 Principales neurotransmisores en el sistema nervioso central.

a) Aminas biógenas
Acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, histamina y serotonina
b) Aminoácidos
Ácido gamma aminobutírico (GABA), glutamato, glicina, taurina y aspartato
c) Nucleótidos purínicos
Trifosfato de adenosina (ATP) y adenosina
d) Neuropéptidos
Péptidos opioides: met-encefalina, betaendorfina, leuencefalina y dinorfinas (A y B)
Péptidos neurohipofisarios: vasopresina, oxitocina y neurofisinas
Péptidos hipofisarios: ACTH, prolactina, LH, TSH y hormona del crecimiento
Péptidos hipotalámicos: TRH, CRH, GnRH y somatostatina
Taquicininas: substancia P, substancia K y eledoisina
Secretinas: péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido gástrico inhibidor (GIP), secretina y glucagón
Otros péptidos: angiotensina II, bradicinina, insulina, neurotensina, calcitonina, galanina, gastrina, colecistocinina (CCK) y motilina
e) Gases
Óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) y sulfuro de hidrógeno (H_2S)
f) Endocannabinoides
Anandamina y 2-araquidonil-glicerol

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

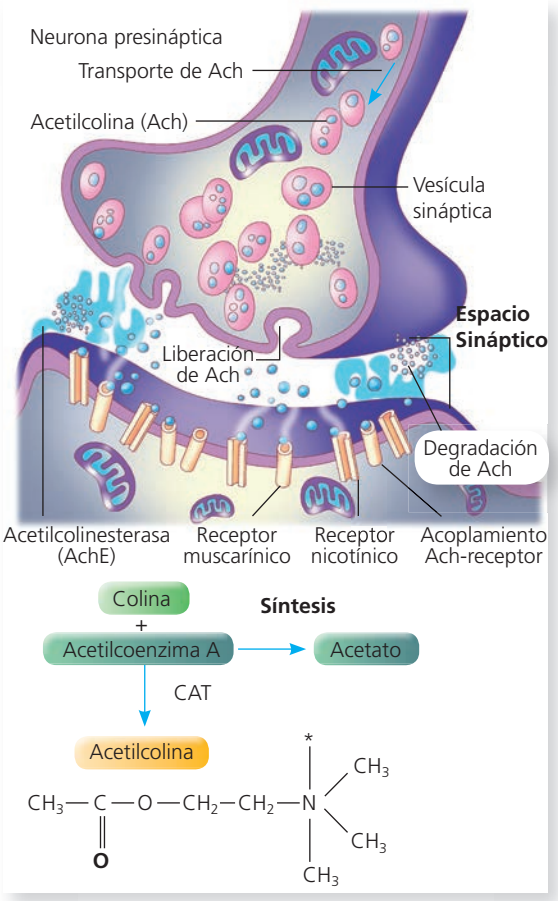


Figura 6.10 Síntesis y liberación de la acetilcolina (ACh).

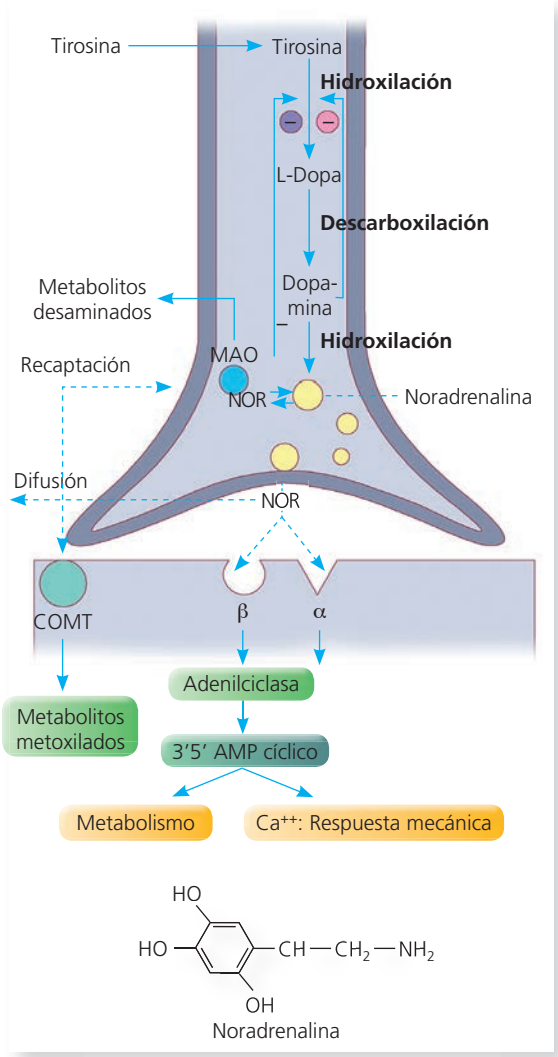


Figura 6.11 Síntesis, liberación, eliminación y recaptación de noradrenalina. NOR: noradrenalina; MAO: monoaminooxidasa; COMT: catecol-O-metiltransferasa.

La *histamina* se halla preferentemente en neuronas hipotalámicas y en los ganglios basales. Se ha demostrado que participa en varias funciones, como la termorregulación, actividad motora, ciclo vigilia-sueño, regulación neuroendocrina y en conductas alimentarias.

Los *aminoácidos* en el SNC sirven de precursores para la síntesis de proteinas, son fuente de energía alternativa y actúan como neurotransmisores o neuromoduladores. El *GABA* es secretado por terminales nerviosas de la médula espinal, el cerebelo, los ganglios basales, la substancia negra y muchas áreas de la corteza, es el neurotransmisor más abundante y el principal inhibidor en el SNC. El *glutamato* es secretado por las terminales presinápticas excitadoras del cerebelo, en el cuerpo geniculado lateral, en la retina, en el hipocampo, así como en numerosas áreas de la corteza; se le considera el excitador universal. La *glicina* es el neurotransmisor de las interneuronas inhibidoras de la médula espinal y del bulbo.

Los *nucleótidos purínicos* se han descrito en diversos sitios del SNC, principalmente en los ganglios basales, así como en diversos efectores del sistema nervioso autónomo. El *ATP* y la *adenosina* podrían actuar como neuromoduladores de la liberación del neurotransmisor en las sinapsis.

Los *neuropéptidos* son un grupo de neurotransmisores que se sintetizan de forma diferente y con acciones más lentas. Estas substancias actúan en el SNC o en el sistema nervioso autónomo. A menudo actúan como neuromoduladores sinápticos, y no producen cambios de conductancia de forma inmediata, sino que influyen sobre la intensidad y duración de la acción de los neurotransmisores clásicos, liberándose en la mayoría de los casos conjuntamente. Las *encefalinas* se unen a receptores opiodes, participando en la transmisión de la sensación del dolor. La *substancia P* es un neurotransmisor

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

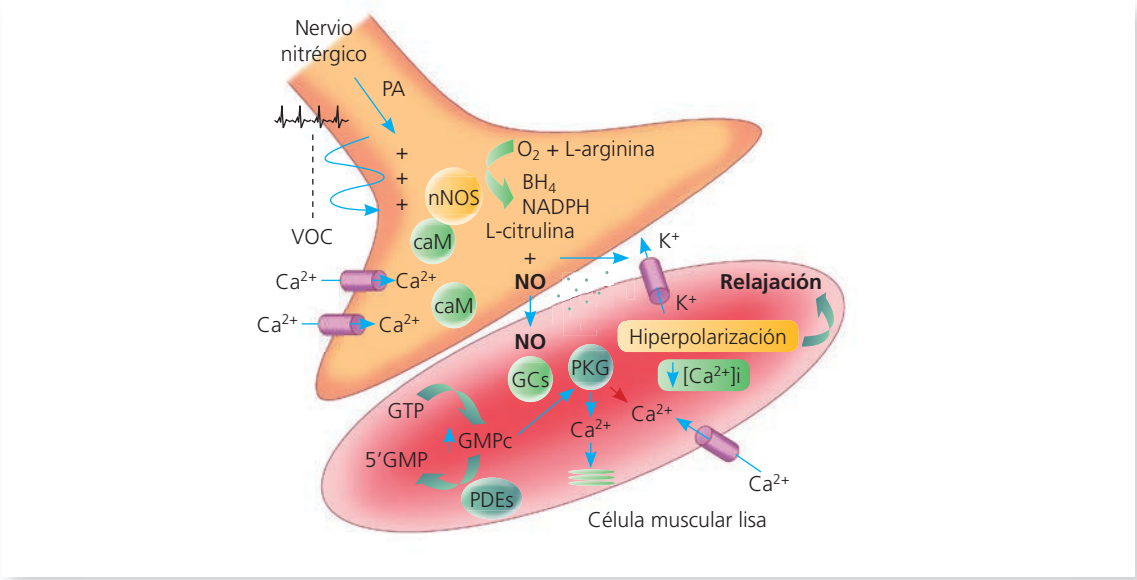


Figura 6.12 Síntesis y mecanismo de acción del óxido nítrico (NO) en una sinapsis nitrérgica.

que también contribuye en la sensación dolorosa, así como en la contracción del músculo liso. La *angiotensina II* y el *VIP* tienen una importante acción sobre los vasos sanguíneos. La *somatostatina* y la *GnRH* participan en la regulación de la liberación hormonal del hipotálamo, así como de varias sinapsis neuronales.

Los *gases* solubles son moléculas de señalización paracrinas/autocrinas de acción corta que actúan cerca de donde son producidos. El óxido nítrico (NO) es generado por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y por células nerviosas (neuronas nitrérgicas). Este gas difunde hacía el interior de las células diana, donde provoca la formación del segundo mensajero GMPc, ocasionando la relajación de los vasos sanguíneos y del músculo liso. En el encéfalo, actúa como neurotransmisor y como neuromodulador (figura 6.12). El *monóxido de carbono* (CO) tiene como dianas el músculo liso y el tejido nervioso; y como el NO, activa la guanilatociclasa, aunque también puede actuar independientemente para ejercer sus efectos. El *sulfuro de hidrógeno* (H_2S) participa en la regulación de la función neurológica, la citoprotección, la inflamación, la revascularización, la angiogénesis y la relajación de la musculatura lisa visceral y vascular.

Los cannabinoides actúan en el organismo a través de receptores específicos que son normalmente activados por una familia de moléculas endógenas denominadas *endocannabinoides* (anandamina y 2-araquidonil-glicerol) que regulan la neurotransmisión en numerosas estructuras orgánicas, actuando como una señal retroinhibidora para evitar el exceso de actividad presináptica. Participan en funciones motoras, control postural, aprendizaje, emociones y percepción sensorial, así como en la regulación de la respuesta inmunitaria y reacciones inflamatorias (figura 6.13).

Los péptidos neuroactivos, los transmisores de molécula pequeña y otras moléculas neuroactivas pueden coexistir en la misma neurona. Por ejemplo, una neurona presináptica puede liberar a la vez acetilcolina y péptido vasoactivo intestinal (VIP), que actúan sinérgicamente sobre la misma célula. También puede suceder que la neurona presináptica libere conjuntamente, como sucede en el hipocampo, un excitador como el glutamato y un inhibidor como la dinorfina. Esta liberación de varios tipos de neurotransmisores a partir de una sola neurona se denomina *cotransmisión,* que permite efectos más precisos en las membranas postsinápticas, y por lo tanto facilita una comunicación más compleja entre las neuronas con el fin de proporcionar la estabilización de codificación significativa, en ausencia de interneuronas inhibidoras.

SINAPSIS ELÉCTRICAS

En las sinapsis eléctricas las células establecen un contacto tan próximo entre sus membranas que la resistencia para la corriente eléctrica entre ellas es de la misma cuantía que para el flujo de corriente por el resto de la superficie de la membrana. En estas sinapsis la separación entre la membrana pre y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

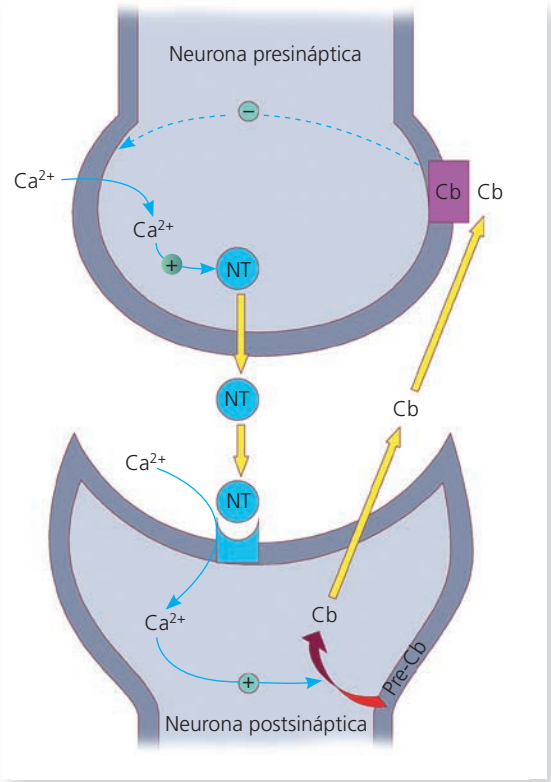


Figura 6.13 Mecanismo de acción de los endocannabinoides. NT: neurotransmisor; Cb: cannabinoide.

postsináptica es tan estrecha que parecen estar en contacto, estableciéndose uniones entre las células, denominadas, *"uniones en hendidura"* o "*uniones gap*", con vías de alta conductancia, lo que permite que la despolarización o hiperpolarización de una de las neuronas provoque la inmediata despolarización o hiperpolarización de la otra (figura 6.14).

Existen sinapsis eléctricas en el músculo cardíaco y liso y en numerosas sinapsis del SNC, como la corteza sensitivo-motriz, el bulbo olfatorio, el cerebelo, la retina, etc.

Las características de las sinapsis eléctricas hacen que sean ante todo de transmisión rápida y con relación a las sinapsis químicas se diferencian en que:

a) no tienen fatiga sináptica,
b) la dirección del impulso es bidireccional (aunque la bidireccionalidad está limitada por la diferencia relativa en resistencia de ambas membranas ya que, en general la transmisión tiene un sentido preferencial),
c) no participan neurotransmisores,
d) la inhibición es rara, y
e) el potencial de acción pasa directamente de una célula a otra sin generar PPSE o PPSI, como sucede en las sinapsis químicas.

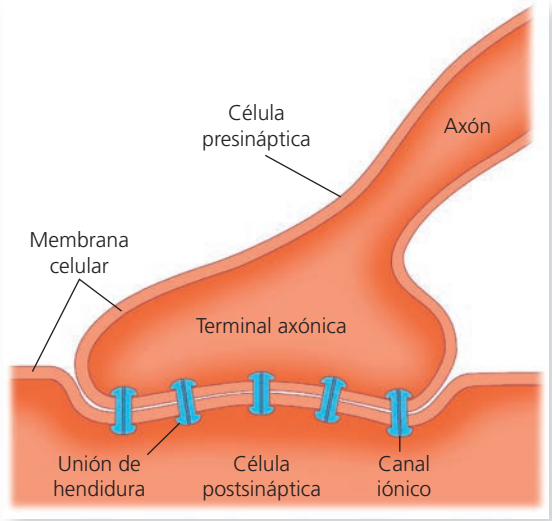


Figura 6.14 Sinapsis eléctrica.

SINAPSIS MIXTAS

Se denominan sinapsis mixtas a ciertas sinapsis en las que se encuentran, en el terminal presináptico, zonas de vesículas (características de la sinapsis química) contiguas a zonas de aposición de membranas (características de las sinapsis eléctricas).

Estas sinapsis se hallan en el ganglio ciliar del pollo, y en ellas es posible observar, ante una estimulación del terminal presináptico, una respuesta bimodal, es decir dos potenciales de acción en la membrana postsináptica separados entre 2 y 5 ms. Al bloquear la transmisión química con compuestos que impiden la entrada de Ca^{2+} desaparece el segundo componente, lo cual permite atribuirlo a un mecanismo de neurotransmisión química. A veces es posible observar en la membrana postsináptica un potencial transmitido eléctricamente seguido de un PPSE, resultado de la acción de neurotransmisores, que generará ese segundo componente. Este tipo de respuesta bimodal generado por sinapsis mixtas se observa en pollos de solo unos días de vida; en pocas semanas la transmisión química va desapareciendo, en tanto se incrementa la transmisión eléctrica en el ganglio ciliar.

UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las fibras de los nervios somáticos eferentes terminan sobre las superficies de las células de los *músculos esqueléticos*, para formar *placas neuromusculares o placas motoras*. Las neuronas que dan origen a estas fibras son las células motoras del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

asta anterior de la médula espinal y de los núcleos de los nervios craneales. Una fibra nerviosa que alcanza un músculo penetra a través del perimisio del músculo antes de terminar bifurcándose varias veces; cada una de las bifurcaciones se produce a nivel en un nodo de Ranvier. Por este medio, cada neurona motora puede inervar un cierto número de fibras musculares, que colectivamente forman una unidad motora (figura 6.15).

La placa motora, o sinapsis que establece la motoneurona espinal con la fibra muscular esquelética, fue la primera sinapsis estudiada, debido a que el tamaño de la fibra muscular permite la fácil inserción de electrodos de registro y a que, en general, es posible identificar electrofisiológicamente a la motoneurona inervante en el asta anterior de la médula espinal. Esta peculiaridad ha motivado que gran parte de los conocimientos sobre fisiología hayan sido obtenidos en esta preparación neuromuscular.

La placa motora y la sinapsis neuronal se diferencian en que:

a) Las células musculares esqueléticas están inervadas por una sola neurona motora, mientras que cientos o miles de neuronas convergen en una sola neurona postsináptica.
b) Las uniones neuromusculares son únicamente excitadoras y dan origen invariablemente a PPSE ya que no existen uniones inhibidoras, mientras que las sinapsis neuronales presentan tanto PPSE como PPSI.
c) La placa motora utiliza como único neurotransmisor a la acetilcolina, aunque un neuropéptido, la galanina, ha sido identificado como posible cotransmisor.
d) En la unión neuromuscular, cada PPSE es de intensidad suficiente como para producir un potencial de acción mientras que en la mayoría de las sinapsis neuronales los PPSE deben sumarse espacial y temporalmente para alcanzar el umbral de excitación.

La acetilcolina liberada por las motoneuronas se une en la célula muscular a un receptor colinérgico, de tipo nicotínico; esta unión produce un PPSE llamado *potencial de placa*. A diferencia de la mayoría de los potenciales sinápticos, cuya amplitud alcanza unos 2 mV, el potencial de placa es de 50 a 60 mV de amplitud e invariablemente genera un potencial de acción, ya que supera los 15 mV del umbral, y la contracción de la fibra muscular esquelética.

De la misma manera que en la sinapsis neuronal, es indispensable inactivar la acetilcolina después de cada descarga para evitar que la célula muscular se someta a estimulación continua, eliminando así la acción de la fibra nerviosa sobre la contracción de la célula muscular que inerva. La mayor parte de las moléculas del neurotransmisor se inactivan en la propia unión neuromuscular por medio de la enzima acetilcolinesterasa. La fracción de acetilcolina que no se inactiva en esta forma sale del espacio sináptico o es recaptada por el terminal nervioso.

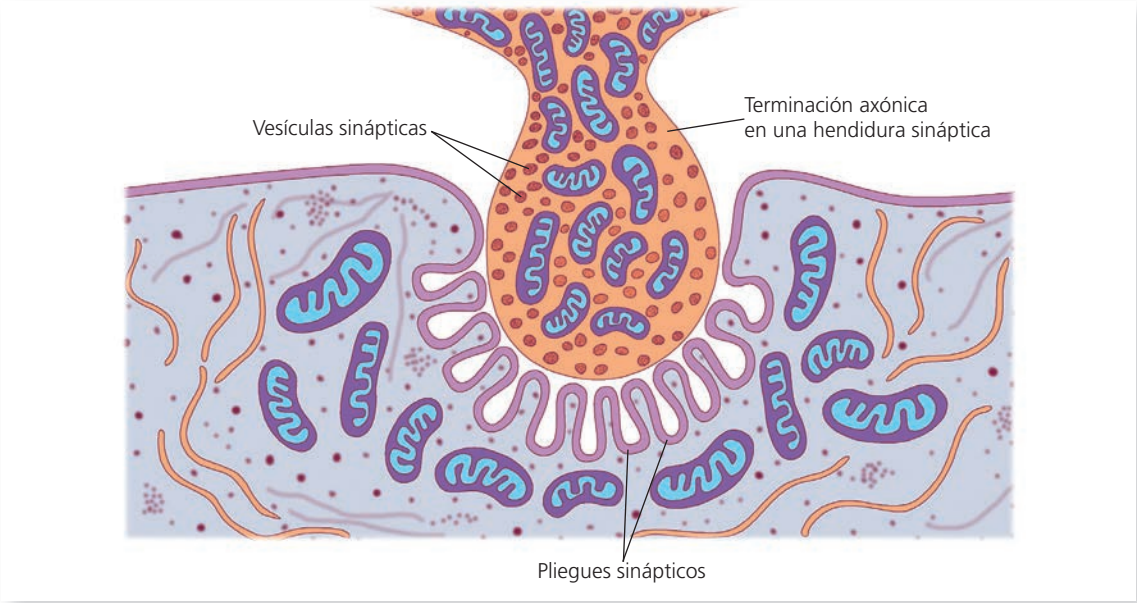


Figura 6.15 Unión neuromuscular en el músculo esquelético.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cuando se produce la desnervación muscular, los receptores nicotínicos concentrados en la unión neuromuscular se dispersan por toda la superficie de la fibra muscular, motivando una *supersensibilidad por desnervación*, como consecuencia al aumento de la respuesta muscular a la acetilcolina, así como a otros estímulos inespecíficos.

Mientras que las fibras musculares esqueléticas son estimuladas exclusivamente por el sistema nervioso, las fibras *musculares lisas* pueden ser activadas por múltiples tipos de señales: nerviosas, hormonales, distensión del músculo, etc. Además, la membrana del músculo liso contiene muchos tipos de proteínas receptoras que pueden desencadenar tanto la contracción como la inhibición de la misma, que es otra diferencia respecto al músculo esquelético. Las fibras nerviosas autónomas que inervan el músculo liso se ramifican de manera difusa encima de una lámina de fibras musculares formando las denominadas *uniones difusas* que secretan su substancia transmisora. Los neurotransmisores que secretan las neuronas postganglionares del sistema nervioso autónomo que inervan el músculo liso son muy diversos, pero principalmente son la acetilcolina y la noradrenalina, aunque nunca son secretados por la misma fibra nerviosa. La acetilcolina es un neurotransmisor excitador de las fibras musculares lisas en algunos órganos e inhibidor en otros. Cuando la acetilcolina excita una fibra, la noradrenalina habitualmente la inhibe. Por el contrario, cuando la acetilcolina inhibe una fibra, la noradrenalina generalmente la excita, permitiendo de esta forma antagónica regular la funcionalidad de los músculos lisos (figura 6.16). Estos hechos se analizan con más detalle en el tema 15, en relación con la función del sistema nervioso autónomo.

El *músculo cardíaco* tiene tanto características del músculo liso como del músculo esquelético. Al igual que las fibras de músculo esquelético, las fibras de músculo cardíaco son estriadas y tienen una estructura de sarcómero; sin embargo, las fibras de músculo cardíaco son más cortas que las fibras esqueléticas, pueden ser ramificadas y tienen un único núcleo, a diferencia de las fibras multinucleadas

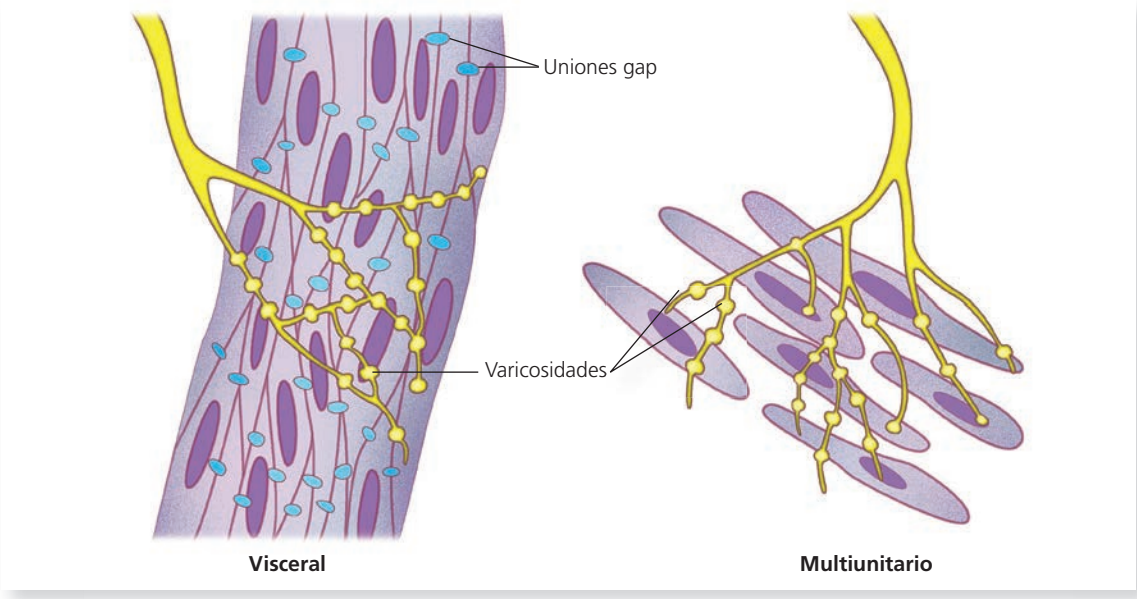


Figura 6.16 Unión neuromuscular en el músculo liso.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

del músculo esquelético. Como en el músculo liso, las fibras del músculo cardíaco están eléctricamente conectadas entre sí. Las uniones en hendidura están contenidas en uniones celulares especializadas, llamadas *discos intercalados*. Además, el músculo cardíaco se encuentra bajo control del sistema nervioso autónomo. La estimulación simpática puede aumentar la frecuencia y la fuerza de la contracción cardíaca, aumentando de esta manera el volumen de sangre que se bombea, la presión de eyección y el gasto cardíaco. La estimulación de las fibras nerviosas parasimpáticas de los nervios vagos que inervan el corazón puede interrumpir el latido cardíaco. Las fibras vagales se distribuyen principalmente por las aurículas y no mucho en los ventrículos (figura 6.17). Esto explica el efecto de la estimulación parasimpática principalmente sobre la reducción de la frecuencia cardíaca, en lugar de reducir la fuerza de la contracción del corazón.

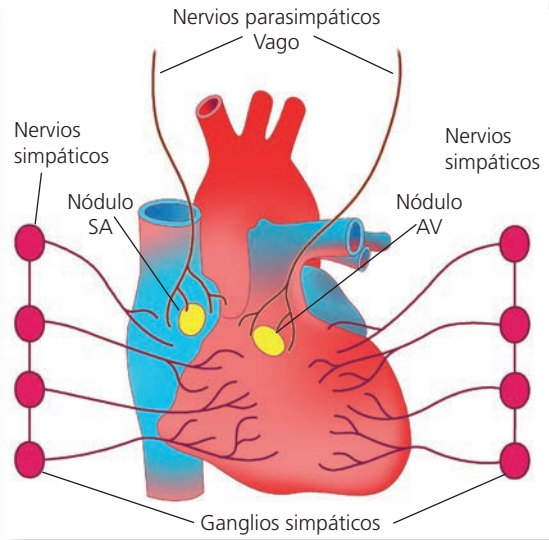


Figura 6.17 Unión neuromuscular en el músculo cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Costanzo, L.S. *Fisiología*. 2011, Elsevier, Barcelona.
- Guyton, A.C. y Hall, J.E. *Fisiología médica*. 2011, Elsevier, Madrid.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. *Principios de Neurociencia*. 2001. McGraw-Hill, Madrid.
- Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Fisiología*. 2009. Elsevier, Barcelona
- Shepherd, G.M. *The synaptic organization of the brain*. 1990. Oxford University Press.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana*. 2014. Editorial Médica Panamericana, México.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte II
Sistema nervioso

Coordinador:
Albino García Sacristán

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 7

Receptores sensoriales. Vías sensitivas

Juan Antonio Madrid Pérez

Contenidos:

- **Clasificación de los receptores sensoriales.**
- **Transducción de los estímulos sensoriales en impulsos nerviosos.**
- **Etapas de la transducción sensorial.**
- **Codificación de la modalidad sensorial y de la intensidad del estímulo.**
- **Relaciones intensidad del estímulo-frecuencia de potenciales de acción.**
- **Fraccionamiento del rango.**
- **Adaptación de los receptores.**
- **Modulación de la sensibilidad de los receptores.**
- **Vías sensitivas.**
- **Tipos de fibras nerviosas.**
- **Visión general de las vías sensitivas nerviosas.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Todo ser vivo está inmerso en un ambiente en el cual el flujo de materia y energía está continuamente cambiando. La capacidad de detectar estos cambios confiere ventajas adaptativas a las especies mejor dotadas para ello. Piénsese, por ejemplo, en la ventaja que supuso para los murciélagos la posibilidad de detectar la presencia de objetos mediante la ecolocalización; ello les abrió el espacio aéreo nocturno, un enorme nicho ecológico temporal deficientemente explotado. En el curso de la evolución, los sistemas sensoriales se desarrollaron a partir de unidades sensoriales únicas e independientes hasta llegar a constituir complejos órganos de los sentidos, como el ojo o el oído de los vertebrados. Los órganos de los sentidos son estructuras especializadas compuestas por un tipo determinado de células receptoras rodeadas por estructuras que facilitan la llegada del estímulo al receptor. Sin embargo, todavía nos encontramos con sensaciones que tienen su origen en células sensoriales aisladas; este es el caso de algunas modalidades de tacto, temperatura o dolor que se inician al actuar el estímulo sobre una terminación nerviosa libre.

Un receptor es, generalmente, una célula nerviosa, y en menor medida una célula muscular, conjuntiva o epitelial modificada, especializada en detectar los estados y/o los cambios de estado en su proximidad e informar al sistema nervioso central. Los estados energéticos o de materia del entorno y los cambios en los mismos que afectan a los receptores se denominan estímulos. La experiencia personal nos enseña que no todos los estímulos son igualmente válidos para excitar cualquier tipo de célula receptora. Los receptores están especializados en la detección de un determinado estímulo, denominado estímulo adecuado. Así, por ejemplo, los ojos detectan la luz con una gran eficiencia, mientras que son insensibles al sonido.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES SENSORIALES

Los receptores sensoriales se pueden clasificar utilizando diferentes criterios. La clasificación más antigua se basa en dividir los receptores de acuerdo con el tipo de sensación provocada por su excitación, distinguiéndose de este modo los cinco sentidos clásicos: vista, oído, olfato, gusto y tacto. Sin embargo, existen muchas más modalidades sensoriales no contempladas en esta clasificación. El dolor, la posición de las articulaciones y el grado de tensión y estiramiento muscular son algunos de ellos. Otro criterio, propuesto por Sherrington, es el que se basa en la localización del origen de los estímulos. Los receptores que detectan estímulos en la superficie externa del cuerpo serían los exteroceptores (receptores de la piel y mucosas). Aquellos que detectan estímulos distantes serían los teleceptores (vista, olfato, gusto, audición...). Los que detectan cambios que suceden en el interior del cuerpo se denominan interoceptores (dolor visceral, presión sanguínea, glucemia...). Finalmente, los que detectan cambios en el sistema músculo-esquelético (músculos, tendones y articulaciones) reciben el nombre de propioceptores. Probablemente, la forma más precisa de clasificar los receptores es la que se basa en la naturaleza física del estímulo adecuado. Según este criterio, los receptores de mamíferos se pueden clasificar en alguna de las cinco categorías siguientes: mecanorreceptores, termorreceptores, nociceptores, quimiorreceptores y receptores electromagnéticos. Estos últimos se dividen a su vez en fotorreceptores (sensibles a la luz), magnetorreceptores (sensibles a campos magnéticos) y electrorreceptores (sensibles a campos eléctricos) (tabla 7.1).

TRANSDUCCIÓN DE LOS ESTÍMULOS SENSORIALES EN IMPULSOS NERVIOSOS

Las células receptoras convierten la energía del estímulo en potenciales eléctricos, si bien este proceso puede diferir de acuerdo con el tipo de célula receptora de que se trate. Así, en unos casos, los receptores sensoriales poseen su propia fibra aferente, ya que están constituidos por células nerviosas modificadas que convierten ellas mismas los estímulos en potenciales de acción propagados: se trata de los receptores primarios (ej. receptores olfatorios y de dolor). En otros casos, la célula que detecta el estímulo es diferente a la célula donde se generan los impulsos que van a viajar al sistema nervioso central, por lo que ha de existir una sinapsis entre ellas.

En este segundo caso suele tratarse de células no nerviosas que al ser excitadas informan, a través de mecanismos sinápticos, a neuronas sensoriales en las que tendrá lugar la génesis de impulsos nerviosos. Al conjunto de células receptora y terminación nerviosa sensorial se le denomina receptor sensorial secundario. Ejemplo de ellos tenemos en las células de la cóclea, en las células ciliadas de las máculas y de las crestas del órgano de equilibrio o en las células ciliadas de los botones gustativos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 7.1 Clasificación de los receptores en base a la naturaleza física del estímulo.

Modalidad sensorial	Receptores	Categoría
Dolor	Terminaciones nerviosas libres	Nociceptores
Tacto	Terminaciones nerviosas libres y encapsuladas	Mecanorreceptores
Presión	Terminaciones nerviosas libres y encapsuladas	Mecanorreceptores
Vibración	Terminaciones nerviosas libres y encapsuladas	Mecanorreceptores
Longitud muscular	Husos musculares	Mecanorreceptores
Tensión muscular	Órgano tendinoso de Golgi	Mecanorreceptores
Posición de la articulación	Receptores articulares	Mecanorreceptores
Audición	Células ciliadas, órgano de Corti	Mecanorreceptores
Aceleración	Células ciliadas de utrículo, sáculo y canales semicirculares	Mecanorreceptores
Presión arterial	Barorreceptores, aorta y senos carotídeos	Mecanorreceptores
Presión venosa	Barorreceptores de paredes grandes venas y aurículas	Mecanorreceptores
Inflación de los pulmones	Terminaciones vagales del parénquima pulmonar	Mecanorreceptores
Frío, calor	Terminaciones nerviosas libres	Termorreceptores
Temperatura cerebral	Receptores hipotalámicos	Termorreceptores
Oxígeno en sangre	Receptores cuerpos aórticos y carotídeos	Quimiorreceptores
pH del líquido cefalorraquídeo	Receptores del bulbo raquídeo	Quimiorreceptores
Olfación	Células ciliadas del epitelio olfatorio	Quimiorreceptores
Gusto	Células de botones gustativos	Quimiorreceptores
Visión	Fotorreceptores de retina	Electrorreceptores
Campos eléctricos	Órganos de Lorenzini	Electrorreceptores
Campo magnético terrestre		Magnetorreceptores

Con independencia del carácter primario o secundario que posean los receptores sensoriales, todos ellos comparten unas características comunes a la hora de la transducción sensorial (figura 7.1):

- Elevada selectividad para modalidades específicas de estímulos, ignorando el resto. Esta selectividad se debe a la presencia en la célula sensorial de moléculas receptoras altamente especializadas. Por ejemplo, los fotopigmentos de conos y bastones solamente cambian su configuración espacial al ser excitados por fotones.
- Capacidad de amplificar la señal, permitiendo que estímulos de muy baja energía se conviertan en señales nerviosas de una magnitud muy superior a la energía del estímulo. Esta propiedad se debe, en algunos casos, a la activación de cascadas de amplificación enzimáticas. Por ejemplo, siguiendo con los fotorreceptores, el cambio en la estructura del fotopigmento activa, a través de una proteína G de membrana, una fosfodiesterasa que hidroliza el GMPc a GMP. El descenso en los niveles de GMPc produce el cierre de canales de membrana. Ello puede suponer una amplificación de la energía de varios órdenes de magnitud (figura 7.1).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

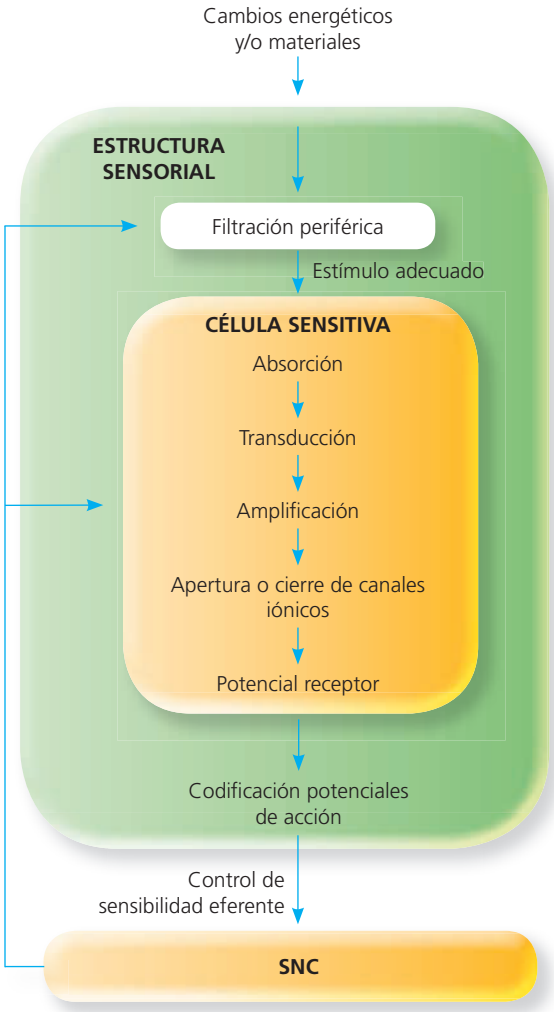


Figura 7.1 Funciones que realiza un órgano sensorial típico. Por orden de actuación son: filtración y preparación del estímulo adecuado para su detección por las células receptoras; captación de la energía o materia por moléculas sensibles; transducción y amplificación de la señal; apertura o cierre de canales iónicos; producción de un potencial receptor; generación y codificación de potenciales de acción. En ocasiones esta última acción tiene lugar en una célula diferente a la receptora (receptores sensoriales). El SNC a través de vías eferentes puede modificar la sensibilidad de los receptores para adaptarlos a la intensidad de los estímulos.

ETAPAS DE LA TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

Activación de la molécula receptora y génesis del potencial receptor

La llegada a la membrana de la célula receptora de un tipo particular de energía o materia va a inducir la alteración de determinadas moléculas receptoras, generalmente localizadas en la membrana celular. La proteína receptora puede constituir en sí misma un canal iónico o puede actuar como un modulador indirecto de otros canales de membrana, a través de una cascada enzimática que amplifica la energía de la señal. Los cambios en la permeabilidad de la membrana generan una despolarización, en la mayoría de los casos, o una hiperpolarización, en unos pocos, conocida como potencial receptor. Los distintos receptores se pueden excitar de diferentes modos para producir potenciales receptores:

a) Los mecanorreceptores lo hacen por deformación mecánica de la membrana de la célula receptora, lo que facilita la apertura de canales de distensión, que permiten el paso de iones.
b) Los quimiorreceptores se estimulan por la aplicación de una sustancia química a la membrana, abriéndose de este modo canales iónicos.
c) Los termorreceptores se estimulan por un cambio en la temperatura de la membrana, lo que altera su permeabilidad iónica.
d) El proceso de transducción en los fotorreceptores es el mejor conocido; la luz produce una disminución de la concentración de GMPc con lo que se interrumpe la entrada de Na^+ y de Ca^{++} al interior del fotorreceptor produciéndose en ella una hiperpolarización.

Conversión del potencial receptor en potenciales de acción

Los cambios de permeabilidad inducidos por la estimulación de las moléculas receptoras de membrana generan corrientes locales responsables de la aparición de potenciales receptores (figura 7.2). Estos potenciales son de amplitud variable, dependientes de la intensidad del estímulo, alcanzando un máximo de amplitud cercano a 100 mV, aproximadamente el mismo voltaje máximo que se puede registrar en un potencial de acción. Su propagación a lo largo de la membrana es electrotónica. A partir de este momento, la situación difiere según que se trate de un receptor primario o secundario. En el primer caso, si la despolarización inducida en el receptor rebasa un cierto nivel umbral, se disparará un potencial de acción. El potencial receptor actúa como un estímulo eléctrico para el axón; por este motivo, se denomina potencial generador. Si la duración del potencial generador es superior a la duración del primer potencial de acción, aparecerán sucesivos potenciales de acción hasta que el potencial generador descienda por debajo del nivel umbral. En el caso de un receptor secundario, el potencial receptor induce la liberación de un neurotransmisor almacenado en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

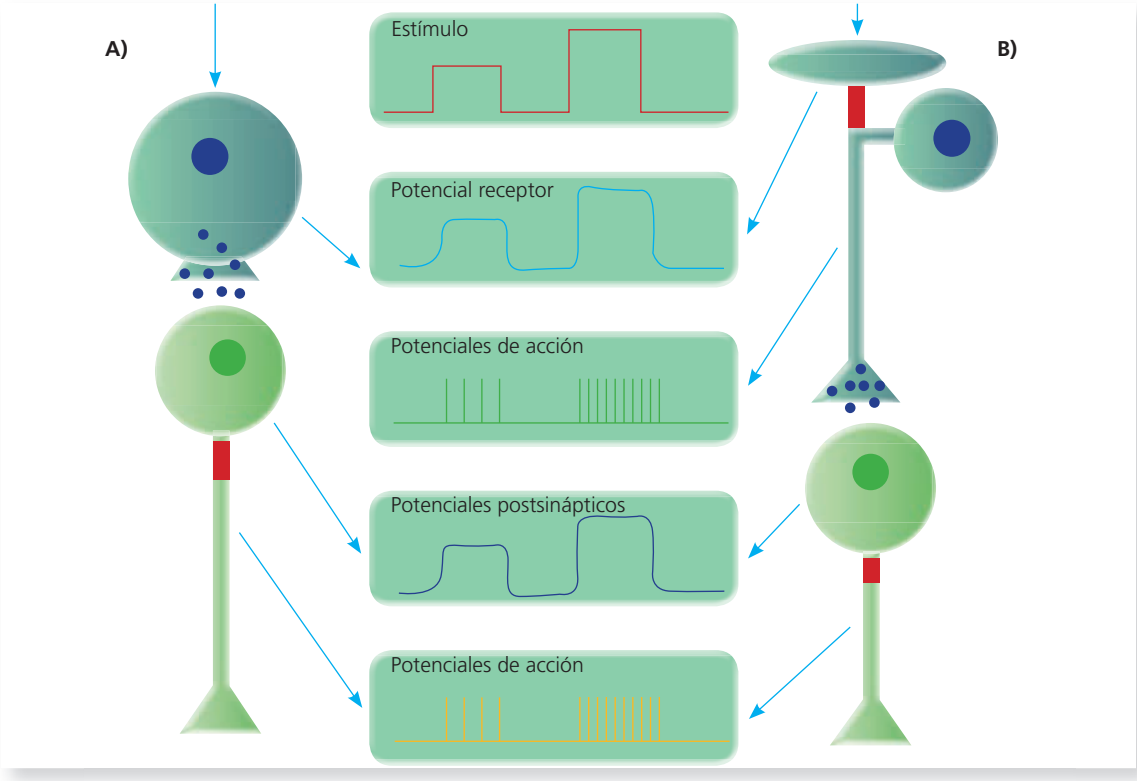


Figura 7.2 Principales procesos implicados en la conversión de un estímulo en potenciales de acción en un órgano sensorial típico. Los potenciales del receptor y los potenciales postsinápticos muestran una respuesta graduada en amplitud que es proporcional a la intensidad del estímulo. Estas respuestas graduadas (analógicas) son digitalizadas en forma de modulación de frecuencia mediante la generación de potenciales de acción.

vesículas sinápticas. La cantidad de neurotransmisor liberado dependerá de la amplitud del potencial receptor. El neurotransmisor, al actuar sobre receptores de membrana del axón asociado a la célula receptora, inducirá en ella un potencial postsináptico, el potencial generador, que de ser de suficiente amplitud disparará la descarga de uno o varios potenciales de acción, que transmitirán la señal sensorial a larga distancia hasta el sistema nervioso central.

CODIFICACIÓN DE LA MODALIDAD SENSORIAL Y DE LA INTENSIDAD DEL ESTÍMULO

Una vez producidos los potenciales de acción en una fibra sensitiva, estos no difieren sensiblemente de los producidos por otras fibras que conduzcan la información de otra modalidad sensorial diferente. Entonces, la pregunta que surge inmediatamente es: ¿cómo discrimina el sistema nervioso la modalidad sensorial y la intensidad del estímulo? Dicho de otro modo, ¿cómo se sabe si un estímulo es táctil o sonoro, y si este estímulo es de carácter débil o fuerte?

La modalidad percibida por el sistema nervioso central depende en gran medida de la especificidad de las conexiones anatómicas entre receptores y sistema nervioso central. El tipo de sensación que se origina al estimular una fibra nerviosa depende de la zona específica del sistema nervioso donde se proyecta esa fibra. Por ejemplo, una sensación de dolor será percibida, tanto si se estimula con un pinchazo un nociceptor cutáneo, como si se estimula en cualquier punto la vía nerviosa que conduce la información del receptor al sistema nervioso central. Del mismo modo, las fibras sensitivas que conducen información de tacto son diferentes y se proyectan en lugares de la corteza cerebral distintos de las fibras auditivas.

La intensidad de un estímulo puede ser codificada por una misma fibra nerviosa y, dado que los potenciales de acción tienen una amplitud constante, el principal modo de llevar a cabo esta codificación es la modulación de su frecuencia. El intervalo de tiempo que media entre un potencial de acción y el siguiente es interpretado por el sistema nervioso central como inversamente dependiente de la intensidad del estímulo. De este modo, una frecuencia elevada de impulsos se interpretará

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

normalmente como un estímulo fuerte, y una frecuencia reducida como un estímulo débil.

RELACIONES INTENSIDAD DEL ESTÍMULO-FRECUENCIA DE POTENCIALES DE ACCIÓN

Un transductor sensorial ideal sería aquel que fuera capaz de traducir estímulos de todas las intensidades en señales perfectamente diferenciables unas de otras. Sin embargo, los sensores biológicos se encuentran limitados en su capacidad transductora por varios factores que limitan la máxima frecuencia a la que pueden responder a estímulos fuertes:

1) La amplitud del potencial receptor no puede ser tal que rebase el potencial de equilibrio para el sodio calculado mediante la ecuación de Nerst.
2) Además, la frecuencia máxima a la que puede transmitir una determinada fibra nerviosa está limitada por la existencia de un periodo refractario tras cada potencial de acción.

Por estas razones, una determinada célula receptora estará limitada en su capacidad de codificación para estímulos muy intensos. Una vez alcanzada su máxima frecuencia, estímulos de una intensidad superior no conseguirán aumentarla. En general, la frecuencia de los potenciales de acción generados en los receptores sensoriales aumenta de un modo proporcional a la amplitud del potencial generador. A su vez, la amplitud de este está relacionada linealmente con el logaritmo de la intensidad del estímulo. En consecuencia, la frecuencia de descarga del receptor será linealmente dependiente del logaritmo de la intensidad del estímulo.

La existencia de una relación logarítmica es muy interesante y merece comentarios aparte. Como se puede apreciar en la figura 7.3, estímulos muy pequeños son capaces de producir algún tipo de respuesta en el receptor, a medida que aumenta la intensidad del estímulo, la discriminación entre ellos (respuesta-estímulo) se hace mayor; sin embargo, estímulos de elevada intensidad producen aumentos cada vez menores en la frecuencia de impulsos hasta llegar a la saturación del sensor. Estas características permiten al receptor ser muy sensible a un amplio grado de estímulos sensoriales y no llegar a la saturación hasta que los estímulos sean de una intensidad extrema. De este modo, los receptores pueden funcionar con rangos de energía estimulante tan grandes como las diferencias del orden de 10^9 existentes entre la luz de la luna y la de un día soleado.

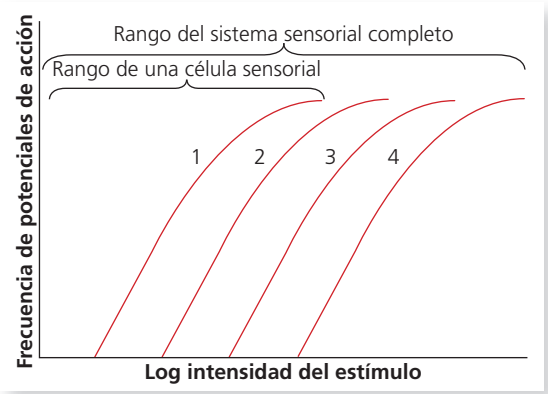


Figura 7.3 Efecto del fraccionamiento del rango de un conjunto de células sensoriales, cada una de ellas especializada en la detección de un rango de intensidades de estímulo propio. De este modo, la banda de intensidades detectables se ve aumentada significativamente.

FRACCIONAMIENTO DEL RANGO

A pesar de la amplia gama de intensidades que es capaz de detectar y traducir una sola célula receptora, este espectro es mucho mayor en un sistema sensorial multineuronal (figura 7.3). Cuando un determinado estímulo incide sobre varias células receptoras, cada una de ellas muestra una sensibilidad diferente frente al mismo estímulo. Las células más sensibles son las primeras en estimularse y también las primeras en alcanzar un nivel de saturación; en cambio, otras células, por poseer un umbral mucho más elevado, aún no son estimuladas o comienzan débilmente a hacerlo. De este modo, a medida que aumenta la intensidad del estímulo, nuevas unidades sensoriales van siendo progresivamente "reclutadas". Este fraccionamiento de rango permite al sistema nervioso diferenciar una gama de intensidades de estímulo mucho más amplia que la que podría discriminar una sola célula receptora.

ADAPTACIÓN DE LOS RECEPTORES

Una característica muy generalizada de los receptores sensoriales es la de ser más sensibles a los cambios en la intensidad de un estímulo que a los niveles de energía absolutos o estáticos del mismo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Dicho de otro modo, el sistema nervioso central finalmente detecta una diferencia de 1 o 2 °C en la temperatura ambiente cuando esta aumenta muy lentamente; sin embargo, la discriminación es mucho mayor cuando el cambio es brusco. Indudablemente, para la supervivencia de un animal es mucho más importante detectar cambios rápidos en su entorno que niveles estables en sus entradas sensoriales del medio en el que viven. Este comportamiento se produce como consecuencia de la mayor o menor capacidad de adaptación que muestran los sistemas sensoriales frente a un estímulo que incide de manera constante durante un cierto período de tiempo. El fenómeno de la adaptación es complejo, ya que no solo puede ocurrir en la célula receptora sino que, frecuentemente, tiene lugar en el sistema nervioso central o incluso en las estructuras asociadas al receptor (figura 7.4). De acuerdo con su capacidad de adaptación, los receptores se clasifican en:

a) Receptores tónicos, o receptores de adaptación lenta. Son aquellos que continúan descargando potenciales de acción de forma ininterrumpida mientras que persiste el estímulo constante. Ejemplos de esta categoría son los receptores de dolor o los localizados en las cápsulas articulares.
b) Receptores fásicos, o receptores de adaptación rápida: se caracterizan por mostrar una rápida disminución en su frecuencia de descarga ante la aplicación de un estímulo sostenido. Como ejemplo característico de estos receptores se encuentra el corpúsculo de Pacini.

Entre estas dos categorías extremas existe toda una gama de situaciones intermedias. Muchos receptores presentan una respuesta fásica ante un cambio brusco en la intensidad de un estímulo y, posteriormente, cuando el estímulo se ha estabilizado muestran una respuesta tónica o estática al mismo. Un ejemplo de ello son los receptores del huso muscular o los termorreceptores. Entre los mecanismos que explican la adaptación de los receptores se encuentran los siguientes:

a) Las estructuras anejas al receptor solamente dejan pasar señales cambiantes, amortiguando las señales sostenidas. Por ejemplo, la adaptación del corpúsculo de Pacini, receptor sensible a la vibración, se produce rápidamente ante la aplicación de una presión sostenida. Su adaptación se debe a la deformación de las capas concéntricas de membranas que lo rodean.
b) Las moléculas receptoras de las unidades sensoriales pueden ser destruidas por la aplicación de un estímulo constante más rápidamente de lo que tiene lugar su síntesis. Un ejemplo de ello se encuentra en la destrucción del fotopigmento

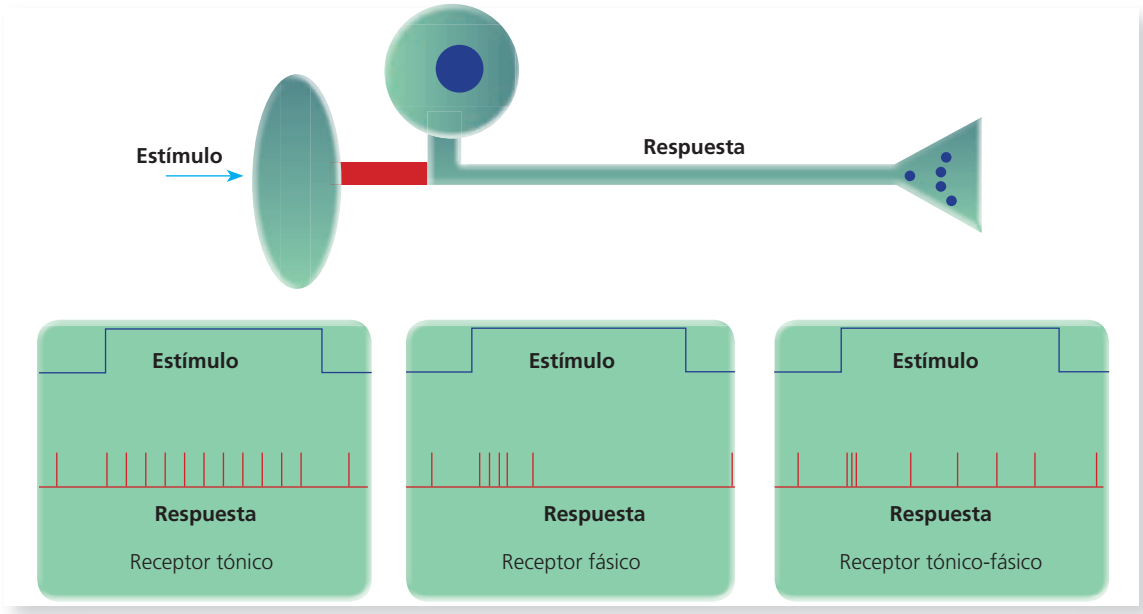


Figura 7.4 Diagrama que muestra la adaptación de diferentes tipos de receptores. Aunque existe un gradiente continuo en la capacidad de adaptación, se pueden diferenciar tres categorías de receptores: tónicos, sin adaptación o con mínima capacidad de adaptación; fásicos, con elevada velocidad de adaptación; y tónico-fásicos, que constituyen la mayoría y muestran una especial sensibilidad a los cambios "on" "off" de los estímulos, pero a la vez siguen informando cuando el estímulo persiste durante largo tiempo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de los fotorreceptores retinianos en respuesta a la exposición a luz constante.

c) Puede existir acomodación como consecuencia de la pérdida de la capacidad de amplificación de los mecanismos intracelulares del receptor. Este fenómeno también ha sido encontrado en la adaptación a la luz que tiene lugar en los fotorreceptores.

d) La adaptación del receptor puede ser también consecuencia de la acomodación de la zona donde se generan los potenciales de acción en la fibra sensitiva. Este fenómeno tiene lugar como consecuencia de la inactivación progresiva de los canales de sodio por cierre de su compuerta de inactivación.

El proceso de adaptación, además de favorecer la selección por parte del animal de aquellos estímulos que le son verdaderamente importantes, contribuye, junto con el fraccionamiento del rango, ya descrito, y el control por el sistema nervioso central de la sensibilidad de los receptores que se verá a continuación, a aumentar el rango de discriminación de diferentes intensidades de estímulos.

MODULACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LOS RECEPTORES

La capacidad de un receptor sensorial para ser excitado ante la llegada de un estímulo puede ser modificada mediante influencias externas, de manera que se adapte de un modo más amplio al nivel de intensidad del estímulo. En algunos órganos sensoriales la sensibilidad del receptor está controlada por el SNC a través de fibras eferentes que inervan directamente las células receptoras. Uno de los ejemplos más característicos de este tipo de modulación es el que ocurre en el huso muscular. En esta estructura receptora, la longitud de las fibras musculares modificadas (fibras intrafusales) que permiten la detección de la longitud del músculo en el que están inmersas, es modificada por la actividad de motoneuronas gamma de la médula espinal, de tal modo que en cada momento el huso muscular posee la longitud más apropiada para detectar tanto estiramientos como acortamientos en el músculo. Si el músculo esquelético se acorta, la contracción de las fibras del huso acompaña al músculo en su acortamiento; así, cualquier modificación posterior de la longitud muscular podrá ser nuevamente detectada. Frecuentemente, también se produce una modulación de la sensibilidad de algunos receptores mediante un proceso conocido como inhibición lateral. Consiste en que la estimulación de una célula receptora produce la inhibición de los receptores vecinos. Este mecanismo, descubierto inicialmente en los sistemas visuales, ocurre también en otros sistemas sensoriales. El resultado de la inhibición lateral es el de aumentar el contraste, favoreciendo la percepción de un estímulo mucho más nítidamente que si se produjese una estimulación difusa de un gran número de receptores.

VÍAS SENSITIVAS

Todos los receptores, en última instancia, envían su información al SNC codificada en forma de potenciales de acción. Estos viajan, salvo en el caso de los receptores centrales, a través de nervios periféricos. Las sensaciones captadas por los receptores localizados en la cabeza alcanzan el SNC a través de nervios craneales. Por su parte, la información captada desde cualquier parte del cuerpo viaja hasta la médula a través de los diferentes nervios espinales.

TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS

La velocidad de transmisión de la información sensitiva es muy variable. Determinadas señales han de ser transmitidas muy rápidamente otras, sin embargo, pueden transmitirse más lentamente. La información procedente de los músculos y articulaciones, necesaria para la corrección de los movimientos motores rápidos, como los que tienen lugar en una carrera, es evidente que de no transmitirse rápidamente perdería todo su sentido, sin embargo, las sensaciones de temperatura no es preciso que viajen a la misma velocidad. Dado que el aumento de velocidad consume muchos recursos, los organismos han de priorizar y optimizar cuales son las informaciones que han de ser transmitidas a gran velocidad. El rango de velocidad con el que trabaja el sistema nervioso de los mamíferos se encuentra comprendido entre 0,5 y 120 m/s (tabla 7.2). Esta enorme variedad de velocidades es posible gracias a dos factores que actúan conjuntamente en las fibras sensitivas:

a) Variación del diámetro de la fibra. Cuanto mayor sea el diámetro, mayor será la velocidad de conducción. Obviamente, la mayor velocidad de conducción de la percepción de los estímulos faculta al animal para mejorar sus posibilidades de supervivencia. Sin embargo, el aumento en el diámetro de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

una fibra nerviosa está limitado por el espacio anatómico disponible y por el enorme gasto energético que supone el mantenimiento de tales fibras. Estos inconvenientes se resuelven parcialmente mediante el aislamiento de las fibras.

b) Aislamiento de la fibra mediante una vaina de mielina. No obstante, este aislamiento nunca puede ser total, ya que de ser así se perdería la capacidad de generar y conducir impulsos nerviosos. A intervalos más o menos pequeños, la fibra pierde su vaina protectora y entra en contacto directo con el espacio intercelular. Las zonas desnudas, denominadas nodos de Ranvier, permiten aumentar enormemente la velocidad de conducción del impulso ya que, como se ha descrito en el tema 2, los impulsos nerviosos saltan de un nodo a otro sin pasar por los espacios cubiertos con vainas de mielina. A pesar de que cuanto mayor sea la distancia entre un nodo y el siguiente, mayor debería ser la velocidad, este hecho está también limitado por la posibilidad de bloqueo en la propagación del impulso como consecuencia de una excesiva distancia entre nodos. En la figura 7.5 se han representado las dos clasificaciones más ampliamente utilizadas de las fibras nerviosas. Una de ellas es una clasificación general (de Gasser), válida tanto para libras sensitivas como para motoras; la otra es una clasificación restringida únicamente a las libras sensitivas (de Lloyd). De acuerdo con la clasificación general, todas las fibras se dividen en dos tipos principales: A y C. Las fibras de tipo A son las mielínicas, mientras que las de tipo C son las fibras amielínicas, más pequeñas y con

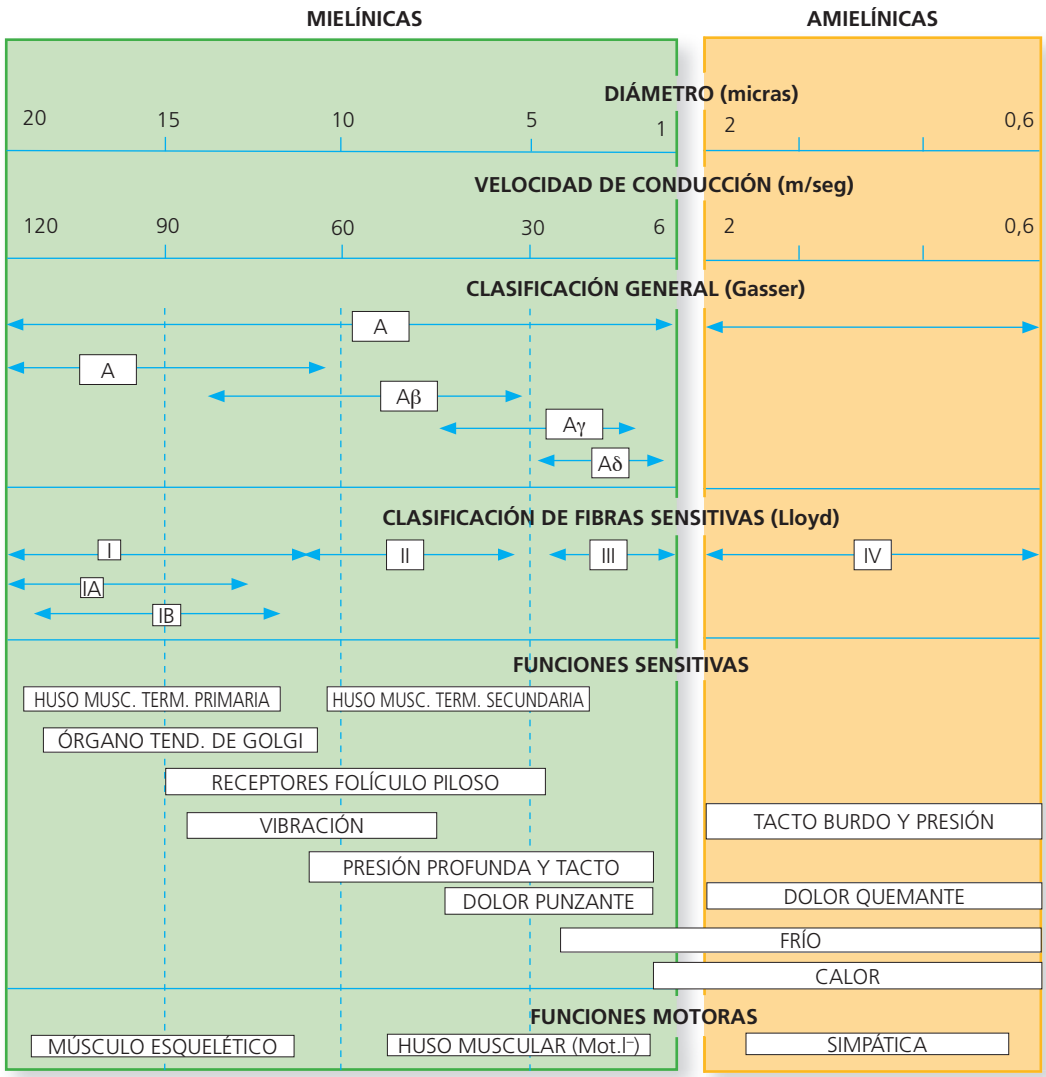


Figura 7.5 Clasificaciones fisiológicas y funciones de los nervios periféricos de mamíferos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

velocidades de conducción mucho más lentas. Estas últimas constituyen más de la mitad de las fibras de los nervios periféricos, y también se encuentran en las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo. A su vez, las fibras del tipo A se dividen, atendiendo a su velocidad de conducción, en varios subtipos: α, β, ϒ y δ. La otra clasificación alternativa, se aplica exclusivamente a las fibras sensitivas, y las divide en cinco tipos:

- Tipo IA, las más rápidas, provienen de las terminaciones primarias de los husos musculares y son equivalentes a las fibras Aα de la clasificación general.
- Tipo 1B, un poco más lentas, se originan en los órganos tendinosos del Golgi y también son equivalentes en gran medida a las fibras Aα.
- Tipo II. Son fibras que proceden de receptores táctiles cutáneos que poseen elevada capacidad de discriminación, y de las terminaciones secundarias de los husos musculares. Coinciden con las fibras Aβ y AϒΥ.
- Tipo III. Conducen parte de las sensaciones de temperatura, tacto burdo y dolor punzante. Son equivalentes a las fibras AϒΥ y Aδ.
- Tipo IV. Son las fibras amielínicas comprendidas en el tipo C de la anterior clasificación. Estas fibras conducen sensaciones de dolor quemante, picor, temperatura y tacto burdo.

VISIÓN GENERAL DE LAS VÍAS SENSITIVAS

Los caminos que utilizan los receptores para transmitir su información son muy variados y responden a razones como la optimización del mínimo recorrido hasta su lugar de destino en el SNC, y la conservación evolutiva de las vías. Parte de estas vías discurren por nervios periféricos y parte a través del propio SNC. Aunque son muy variadas, la organización general de estas vías mantiene algunos elementos comunes:

- Órgano receptor, conectado mediante vías periféricas (nervios espinales o craneales) con el SNC (médula espinal, bulbo, protuberancia, mesencéfalo y diencéfalo). Una vez alcanzado el SNC se produce un primer procesamiento de la información. Por ejemplo, en la médula espinal tienen lugar reflejos motores; en el tálamo se produce la convergencia de numerosas señales sensitivas con la consiguiente integración de las mismas, etc. Finalmente, a través de conexiones, en general no bien definidas, se proyecta la información hacia áreas primarias de la corteza cerebral o cerebelosa donde tendrá lugar un procesamiento mucho más fino de la señal. Es frecuente que existan una o varias áreas que reciban proyecciones de las áreas primarias y elaboren de un modo mucho más complejo y abstracto la información recibida: se trata de las áreas de proyección secundarias.

El procesamiento progresivo de las señales sensoriales, que va desde los detalles concretos de la sensación (áreas primarias) hasta abstracciones cada vez mayores (áreas secundarias), es un mecanismo general de actuación del sistema nervioso. A medida que la señal se va generalizando, los lugares donde se produce su procesamiento son más amplios, menos definidos y peor conocidos. Una visión mucho más detallada de estas vías y de los centros de integración se expondrá en cada uno de los temas específicos relativos a los distintos órganos de los sentidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bears, M.F.; Connors, B.W. y Paradiso, M.A. *Neuroscience, Exploring the Brain.* 4ª edición, 2015. Lippincott Williams & Williams.
- Purves *et al. Neuroscience.* 5ª edición, 2012. Sinauer associates Inc.
- Randall, D.; Burggren, W. y French, K. *Eckert's Animal Physiology. Principles and applications.* 5ª edición, 2001. Freeman and Co. Ltd.
- Sibernagl, S. y Despopoulos, A. *Fisiología, texto y atlas.* 2008. Médica Panamericana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 8

Sensibilidad somatovisceral

Juan Antonio Madrid Pérez

Contenidos:

- Sensibilidad somática.
- Mecanorrecepción cutánea.
- Mecanorreceptores de adaptación lenta y rápida.
- Husos musculares.
- Órgano tendinoso de Golgi.
- Receptores de las articulaciones.
- Termorreceptores cutáneos.
- Respuesta estática y dinámica a los receptores térmicos.
- Mecanismos de transducción de la información.
- Sensaciones nociceptivas.
- Tipos de dolor.
- Tipos de nociceptores.
- Estimulación de los receptores del dolor.
- Sensaciones viscerales.
- Procesamiento de la sensibilidad somatovisceral.
- Vías de la sensibilidad consciente: lemniscal, espinotalámica y tracto espinocervical.
- Vías de la transmisión de la sensibilidad inconsciente: tractos espinocerebelosos.
- Tálamo.
- Corteza somestésica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

No resulta fácil definir lo que se entiende por sensibilidad somatovisceral, dado que bajo esta denominación se engloba un conjunto de modalidades sensoriales muy diferentes entre sí; sin embargo, hay una característica común a todas ellas que se puede resumir en que los receptores que median este tipo de sensibilidad no están agrupados en órganos de los sentidos, como ocurre con el ojo o el oído, sino que se encuentran completamente repartidos por todo el cuerpo. Hay receptores en la piel y mucosas (sensibilidad somática superficial); en los músculos, tendones, articulaciones y huesos (sensibilidad somática profunda) y en vísceras torácico-abdominales (sensibilidad visceral) (tabla 8.1).

SENSIBILIDAD SOMÁTICA

Los sentidos somáticos son propiamente los que recogen información sensorial del cuerpo o soma. Estos se pueden clasificar en tres categorías fisiológicas diferentes:

1) Mecanorrecepción somática: integrada por los receptores que se activan por desplazamiento mecánico de algún tejido corporal. Se encuentran encuadradas aquí las sensaciones táctiles, de posición, movimiento y fuerza muscular.
2) Termorrecepción: integrada por los receptores somáticos que detectan el frío o el calor.
3) Nocicepción somática: integrada por receptores de dolor que se activan por cualquier factor que dañe los tejidos.

Las sensaciones somáticas mecanorreceptivas procedentes de músculos, tendones y articulaciones también se denominan genéricamente sensaciones propioceptivas o sentido profundo.

MECANORRECEPCIÓN CUTÁNEA

La detección de los estímulos mecánicos no lesivos de la piel y el procesamiento central de tales señales se conoce con el nombre de mecanorrecepción cutánea o sentido del tacto. Esta modalidad sensorial comprende cuatro cualidades, son las sensaciones de presión, tacto, vibración y cosquilleo.

RECEPTORES SENSORIALES

Como consecuencia de los primeros estudios fisiológicos realizados a mediados del siglo XIX y principios del XX, que consistían en aplicar estímulos a la piel con pequeños instrumentos, como un pelo fino, un alfiler, un alambre fino calentado o enfriado, se sabía que la sensibilidad no era uniforme en toda la superficie de la piel sino que habla zonas de tacto, de dolor, de frío, etc. A cada una de estas modalidades se le asignó un órgano sensorial diferente. El estado actual de la investigación establece una correlación entre modalidades sensoriales y estructuras nerviosas no tan estricta como se pensaba inicialmente. Sin embargo, se acepta la idea de que existe una sensibilidad preferencial para ciertos tipos de estímulos por parte de determinados órganos terminales especializados. A la luz de los conocimientos actuales resulta más apropiado clasificar estos receptores de acuerdo con sus propiedades fisiológicas, más que siguiendo criterios morfológicos. El criterio utilizado con mayor frecuencia es el del grado de adaptación ante un estímulo sostenido. Así nos encontramos con:

Mecanorreceptores de adaptación lenta. Son receptores táctiles que muestran un largo periodo

Tabla 8.1 Clasificación de las sensaciones integradas bajo la denominación de sensibilidad somatosensorial.

Sensibilidad somatovisceral	**Sensibilidad somática**	Mecanorrecepción	Cutánea	Mec. adapt. lenta Mec. adapt. rápida Mec. tipo C
			Profunda	Huso muscular Órg. tendinoso de Golgi Receptores articulares
		Termorrecepción	Frío Calor	
		Nocicepción	Punzante Quemante	
	Sensibilidad visceral	Nocicepción Termorrecepción Mecanorrecepción		

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

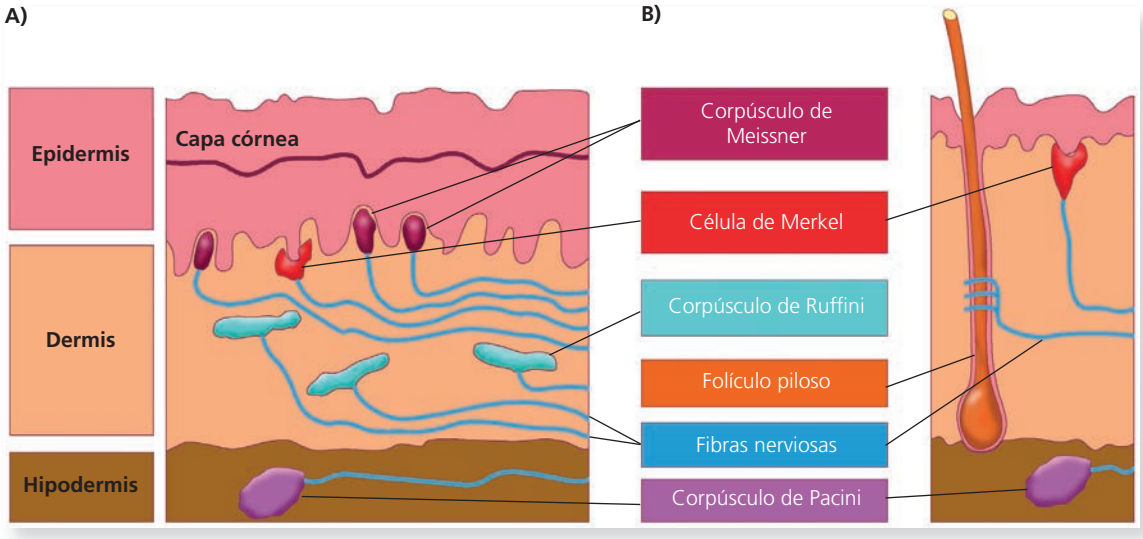


Figura 8.1 Representación esquemática de la estructura y localización de los mecanorreceptores en la piel glabra **(A)** y en la piel hirsuta **(B)**.

de adaptación. Hay dos tipos principales en la piel de mamíferos.

En primer lugar, corpúsculos en forma de cúpula (o receptores del tipo 1, según la clasificación de lggo). Este receptor debe su nombre a su aspecto, similar a una pequeña cúpula que se proyecta por encima del nivel de la piel. Su diámetro está comprendido entre 0,5 y 0,3 mm. Se compone de una capa de epidermis por debajo de la cual se disponen varias células de Merkel, se trata de células epidérmicas especializadas, cada una de las cuales está inervada por un terminal nervioso acabado en una expansión denominada discos de Merkel. Son fibras mielínicas del tipo Aβ. Estos corpúsculos cupuliformes son especialmente sensibles a la compresión vertical, pero no a la deformación lateral. Los receptores, al ser estimulados, muestran tanto fase dinámica como estática. La primera se caracteriza porque la frecuencia de descarga está relacionada con la velocidad y la magnitud de la presión aplicada. Una vez estabilizado el estímulo, la frecuencia de descarga cae exponencialmente hasta alcanzar un nivel estable durante 5, 10 o incluso más minutos. Desempeñan un papel importante en la localización de señales de tacto en áreas superficiales específicas del cuerpo y también en la detección de la textura de los objetos.

En segundo lugar, corpúsculos del tipo II: este tipo de mecanorreceptor de adaptación lenta se ha encontrado en la piel hirsuta de gatos y primates. Fisiológicamente, se caracteriza por mostrar un nivel basal de descarga, ser más sensible al estiramiento de la piel y responder con una frecuencia de descarga regular. Anatómicamente se ha identificado el receptor de tipo II con el órgano terminal de Ruffini (figura 8.1). Se trata de terminaciones encapsuladas muy ramificadas, localizadas en las capas más profundas de la piel. Al ser terminaciones que se adaptan muy poco, son muy adecuadas para detectar estados continuos de deformación de la piel, como por ejemplo señales de tacto continuas y señales de presión. También se han localizado en las cápsulas articulares, como se verá posteriormente.

Mecanorreceptores de adaptación rápida. Son receptores que se adaptan ante un estímulo sostenido en unos pocos segundos. Uno de ellos es el corpúsculo de Meissner (figura 8.1). Se trata de una terminación nerviosa encapsulada, alargada, procedente de una fibra sensitiva de tipo Aβ. Se encuentran en la piel glabra y han sido especialmente estudiados los de las yemas de los dedos y labios de primates. Se localizan en las papilas dérmicas que rellenan las concavidades entre las crestas epidérmicas. Son especialmente sensibles ante estímulos rápidamente cambiantes como los producidos por el desplazamiento de un objeto abrasivo, por el movimiento de objetos muy ligeros por la superficie de la piel, o por una vibración de baja frecuencia. Permiten la detección de la textura de las superficies cuando las manos se desplazan sobre ellas.

Otro receptor de adaptación rápida es el corpúsculo de Pacini (figura 8.1). Se trata de un receptor localizado en las capas profundas de la dermis y en el tejido conjuntivo de los músculos, periostio y mesenterios. Dado que son relativamente fáciles de aislar a partir del mesenterio, constituye un modelo para el estudio de los mecanorreceptores somato-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sensoriales. Está formado por capas concéntricas de membranas celulares que alternan con espacios llenos de líquido. En su zona central se encuentra una terminación desnuda de una fibra mielínica. Se trata de receptores de muy rápida adaptación que responden a vibraciones de frecuencias elevadas. Su umbral más bajo se localiza alrededor de los 200 Hz, aunque son capaces de mostrar respuestas en un rango de frecuencias tan amplio como el comprendido entre 30 y 800 Hz.

Receptores del folículo piloso

Aunque se trata también de receptores de adaptación rápida, presentan varias características diferenciales, por lo que se analizarán aparte.

En la piel hirsuta de muchos mamíferos la mayor parte de las fibras sensitivas proceden de terminaciones nerviosas libres que rodean los folículos pilosos. Estos terminales se excitan rápidamente ante cualquier movimiento del pelo con el que establecen un estrecho contacto (figura 7.1). En el gato y en el conejo se han identificado cuatro tipos de terminaciones nerviosas del folículo piloso, tres correspondientes a fibras mielinizadas y una no mielinizada.

1) Unidades de tipo T: son axones mielínicos que rodean el folículo piloso de pelos largos que se proyectan nítidamente por encima de la capa normal de pelo. Se estimulan preferentemente por desplazamientos sucesivos de varios pelos largos, más que por la estimulación de uno de ellos aisladamente.
2) Unidades tipo G: cada axón rodea varios folículos a la vez (aproximadamente 50) correspondientes a pelos de longitud normal.
3) Unidades tipo D: se trata del receptor más sensible a movimientos ligeros. Responde con una señal persistente e irregular al ser desplazado el pelo a una nueva posición. Estas tres unidades permanecen en reposo cuando la piel no es estimulada.
4) Unidades no mielinizadas: descargan impulsos al producirse ligeros desplazamientos de los pelos.

Mecanorreceptores tipo C

Se trata de un tipo particular de terminaciones nerviosas especializadas en la detección de estímulos mecánicos sobre la piel. Poseen características funcionales distintas a los receptores de adaptación rápida y a los de adaptación lenta, por lo que se describirán como un grupo aparte. Están constituidos por una terminación nerviosa libre, precedente de fibras amielínicas (tipo C). Se encuentran en la piel hirsuta, tienen campos receptores pequeños, y responden también a un descenso de temperatura (no a un calentamiento), aunque su sensibilidad preferente ocurre ante estímulos mecánicos. Se caracterizan, además, por mostrar posdescarga tras el cese del estímulo, se fatigan con rapidez cuando se estimulan repetidamente, requieren un contacto prolongado con el estímulo, y muestran una respuesta de adaptación lenta cuando se deforma la piel lentamente. Su papel funcional no está aún aclarado, aunque parece que están relacionados con la sensación de cosquilleo.

Mecanorreceptores profundos. Sentido muscular y propiocepción

Cuanto más rápidos y complejos son los movimientos de un animal, tanto más necesaria es la información sensorial para ayudar al control de la postura y de las secuencias de movimientos y para realizar ajustes con respecto a los cambios ambientales. Esta información procede de distintos tipos de receptores localizados en músculos, tendones, huesos, articulaciones, e incluso en la misma piel. Bajo la denominación de sentido muscular se engloba la información sensitiva procedente de los músculos y tendones. Propiocepción es un término propuesto por Sherrington con el que se designa a las entradas sensitivas procedentes de todo el sistema músculo-esquelético, lo que incluye las señales de los receptores musculares y tendones así como la de las articulaciones.

Sentido muscular: huso muscular y órgano tendinoso de Golgi

Desde el punto de vista de la evolución, los receptores musculares especializados aparecen tarde en los vertebrados; al parecer, se desarrollaron en respuesta a la necesidad de mantener la postura frente a la fuerza de la gravedad, que actúa especialmente con elevada intensidad en animales terrestres. Para satisfacer esta necesidad, dos órganos sensoriales aparecen plenamente desarrollados en aves y mamíferos: el huso muscular y el órgano tendinoso de Golgi.

HUSO MUSCULAR

En el interior de los músculos esqueléticos se encuentran unas fibras musculares modificadas, agrupadas en pequeños haces rodeados por una cápsula conectiva. Debido a su aspecto fusiforme, se denominan husos musculares. Las fibras musculares normales se denominan fibras extrafusales, al contrario de las fibras del huso, que se denominan fibras intrafusales (figura 8.2). Hay dos tipos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

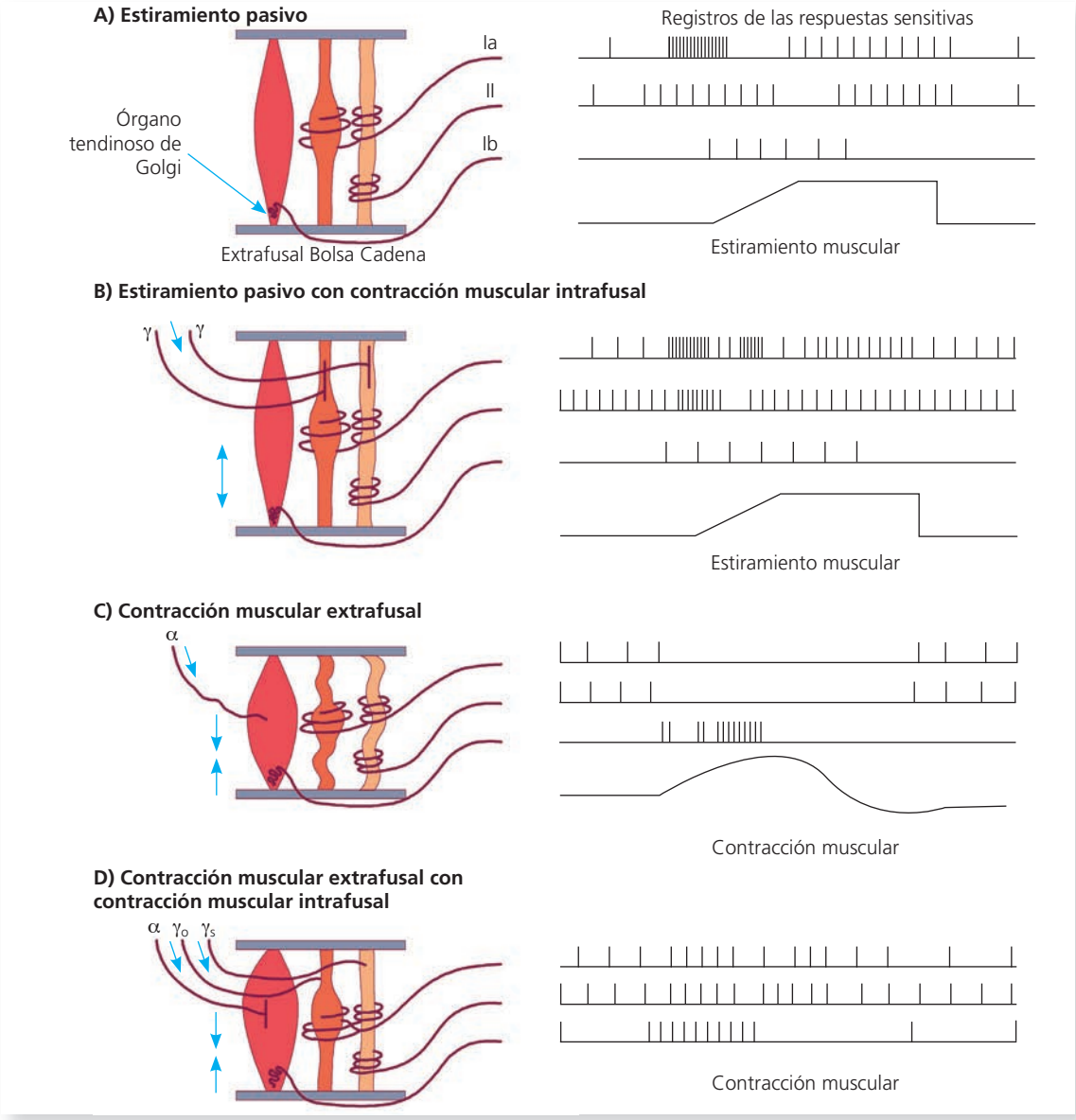


Figura 8.2 Comportamiento de las fibras sensitivas de los husos musculares y órganos tendinosos de Golgi ante diferentes situaciones de estimulación.

de fibras intrafusales: el primero tiene la porción central dilatada y en ella se acumulan varios núcleos; esta fibra se denomina fibra de bolsa de núcleos. El segundo tipo muestra los diferentes núcleos dispuestos en cadena, uno junto a otro; por ello se denomina fibra de cadena de núcleos. Tanto un tipo de libra como otro presenta en su porción central un terminal nervioso, que se enrolla en espiral, denominado terminación sensitiva primaria o terminación anuloespiral (son axones gruesos del tipo Aα, grupo Ia). Además, las fibras de cadena de núcleos y algunas de la bolsa están unidas a otro tipo de terminal sensitivo, la terminación secundaria o en "flor abierta" (fibras del tipo Aβ, grupo II), que se dispone a un lado de la porción central. Cada terminación primaria inerva una única fibra intrafusal, mientras que las terminaciones secundarias pueden inervar varias fibras repartidas en más de un huso. Las fibras intrafusales solamente presentan el patrón de bandas estriado, característico de la totalidad de las fibras extrafusales, en sus extremos y no en el centro; esto hace que las únicas porciones que pueden contraerse sean las de los extremos. Al igual que ocurre con las fibras extrafusales, que precisan la inervación extrínseca de motoneuronas α para su contracción, las fibras intrafusales solo se contraen en respuesta a la descarga de motoneuronas con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fibras de pequeño diámetro, denominadas motoneuronas γ o fibras fusimotoras.

ÓRGANO TENDINOSO DE GOLGI

Está formado por terminaciones nerviosas libres de menor diámetro que las que inervan el huso muscular, distribuidas "en serie" entre las fibras del tendón del extremo del músculo. Consisten en terminaciones nerviosas ramificadas (correspondientes a axones Aα, grupo Ib, de neuronas sensitivas espinales) que se introducen entre unas 10 o 15 fibras musculares incluidas en el tendón y en contacto con las fibras del músculo. Al igual que los husos, son sensibles al estiramiento muscular pero, debido a su disposición en serie, informan no de la longitud, sino de la tensión a que se encuentra sometido el músculo (figura 8.2). La distribución de estos órganos sensitivos (husos y órganos tendinosos) es general en todos los músculos de mamíferos; sin embargo, aquellos músculos especializados en la realización de movimientos finos son los que poseen una mayor densidad de husos. Resulta curioso que en varias especies, como rata, gato y perro, no se han hallado husos musculares en los músculos extraoculares, sin que hasta el momento se haya encontrado explicación a esta excepción.

Estimulación de los husos musculares y órgano tendinoso de Golgi

Las terminaciones primarias del huso muscular se estimulan al estirarse la porción central de las fibras intrafusales. Su actividad eléctrica muestra una respuesta doble: dinámica y estática. La respuesta dinámica es proporcional a la magnitud y velocidad del cambio de longitud que tiene lugar en las fibras intrafusales. Esta respuesta cesa al finalizar el cambio. La fase estática, por su parte, informa acerca del grado de estiramiento sostenido, y experimenta poca o nula acomodación. Las terminaciones primarias muestran un nivel de descarga basal continuo, lo que permite informar acerca de los acortamientos que tienen lugar en las fibras intrafusales (figura 8.2). Las terminaciones secundarias muestran una respuesta estática dependiente del grado de alargamiento de la porción central de las fibras del huso.

Por su parte, las fibras del órgano tendinoso Golgi son más lentas que las anteriores y su umbral es mucho mayor que las del huso muscular. Su descarga es proporcional a la tensión, generada en el tendón (fase estática), aunque son capaces también de mostrar una débil respuesta dinámica. En la figura 8.2 se han esquematizado varias situaciones diferentes del músculo esquelético capaces de estimular los receptores musculares. La situación más simple es la que tiene lugar ante un estiramiento pasivo del músculo. En este caso, las terminaciones primarias se estimulan rápidamente mostrando una fase dinámica especialmente intensa, mientras que las terminaciones secundarias producen una respuesta que se adapta lentamente sin que se aprecie una fase dinámica importante. Por su parte, los órganos tendinosos de Golgi, al tener un umbral elevado y poca sensibilidad ante los estímulos pasivos, contribuyen poco a suministrar información en estas condiciones. En la figura también se ilustra lo que sucede cuando el músculo sufre un estiramiento pasivo unido a un aumento de la frecuencia de descarga de las motoneuronas γ. En este caso, antes de que se produzca el estímulo, debido a la descarga fusimotora, se observa un aumento de la frecuencia de descarga de las terminaciones primarias y secundarias. Al producirse el estiramiento muscular, se observa un aumento de la sensibilidad de los husos musculares y no así de los órganos tendinosos de Golgi, que son independientes de las motoneuronas ϒ.

Una situación diferente es la que ocurre cuando se produce un acortamiento de las fibras intrafusales como consecuencia de una contracción muscular extrafusal. En este caso, tanto las terminaciones primarias como las secundarias dejan de descargar durante todo el periodo que dura la contracción. El órgano tendinoso de Golgi, en cambio, sufre una estimulación durante la fase de contracción debido a la tensión que genera el músculo sobre el tendón. Puede ocurrir que tenga lugar una contracción muscular extrafusal y simultáneamente una contracción de fibras intrafusales. En esta situación, el acortamiento producido por la contracción de las fibras extrafusales se ve compensado por el alargamiento que provoca la contracción de los extremos de las fibras intrafusales. Como resultado, la porción receptora de las fibras intrafusales cambia poco de longitud y, en consecuencia no se producen cambios importantes en la frecuencia de descarga de las terminaciones primarias y secundarias.

RECEPTORES DE LAS ARTICULACIONES

Las articulaciones son un lugar ideal para la localización de mecanorreceptores sensibles a la posición de los huesos que las componen, debido a que están encerradas dentro de cápsulas de tejido conectivo duro. Como resultado del movimiento de la articulación, las cápsulas articulares son estiradas y comprimidas; estas deformaciones mecánicas son

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

detectadas por mecanorreceptores especializados en la detección de la posición de la articulación, así como de la velocidad y el movimiento de los huesos que la integran. La posición estática de una articulación es detectada por la existencia de diferentes receptores, cada uno de ellos con un máximo de frecuencia de descarga a diferentes ángulos de flexión de la articulación. La velocidad del movimiento, por su parte, viene dada por la pendiente del incremento o disminución de la frecuencia de descarga (figura 8.3). Para velocidades de flexión iguales pero con distinto ángulo final de flexión, las pendientes son iguales pero los valores finales de descarga son diferentes.

TERMORRECEPTORES CUTÁNEOS

A pesar de ser una modalidad sensorial única, la termorrecepción presenta dos cualidades diferentes; el sentido del frío y el sentido del calor, mediados por células diferentes. Dos pruebas principales apoyan esta diferenciación:

1) La piel contiene receptores que se estimulan rápidamente cuando la temperatura disminuye, mientras que reducen la frecuencia de descarga cuando la temperatura se eleva. También contiene otros, mucho más escasos, que descargan con mayor frecuencia al elevarse la temperatura y reducen la misma cuando la temperatura disminuye.

2) Los receptores para el calor y para el frío ocupan puntos discretos de la piel sin que se solapen sus campos receptores. Dependiendo de la zona del cuerpo de la que se trate, en unas especies predomina más un tipo de receptor que en otras.

Ambos tipos de receptores muestran una serie de propiedades comunes:

1) Su frecuencia de descarga es estable a temperatura constante.

2) Muestran una fase dinámica importante ante cambios rápidos en la temperatura. Así, si la temperatura disminuye, el receptor de frío descarga rápidamente, mientras que esta misma respuesta se produce en el receptor de calor cuando la temperatura se eleva bruscamente.

3) Son relativamente insensibles a la estimulación mecánica.

4) Sus campos receptores son pequeños.

Aunque desde el punto de vista fisiológico está claramente establecido que deben existir dos tipos de receptores, unos para el calor y

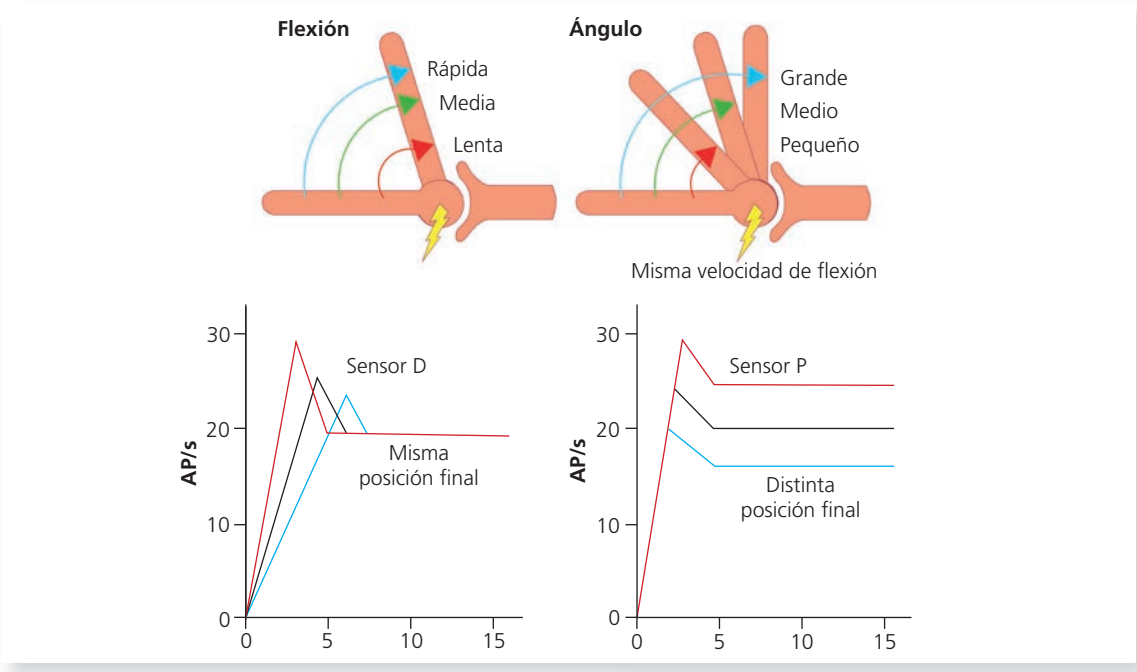


Figura 8.3 Esquema del funcionamiento de los receptores articulares. La velocidad de flexión se refleja por la elevación transitoria de la frecuencia de impulsos (sensor tipo D) y la posición final se determina mediante la frecuencia constante de impulsos dependiente del grado de flexión (sensor tipo P).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

otros para el frío, la identificación morfológica de ambos tipos no es tan precisa. Se han identificado dos tipos de receptores encapsulados, un receptor específico para el frío, los corpúsculos de Krause y otro para el calor, los corpúsculos de Ruffini (que también son mecanorreceptores); sin embargo, las sensaciones térmicas también pueden ser generadas por las terminaciones nerviosas libres.

RESPUESTA ESTÁTICA DE LOS RECEPTORES TÉRMICOS

Una vez que la temperatura de la piel se ha estabilizado, los termorreceptores muestran una frecuencia de descarga estable. Cada receptor, de calor o de frío, muestra una frecuencia máxima de descarga a una temperatura determinada (figura 8.4). Lógicamente, el receptor de calor es estimulado al máximo por temperaturas más elevadas que las que producen el mismo efecto en un receptor de frío. A partir de estas temperaturas óptimas para cada receptor en las que se produce la máxima frecuencia de descarga, se observa un descenso en la respuesta, tanto si la temperatura aumenta como si disminuye. Esto supone, por ejemplo, que un solo receptor de frío presente una misma frecuencia de descarga a dos temperaturas muy diferentes (figura 8.4). Ello plantea el siguiente problema: ¿cómo el sistema nervioso central es capaz de discriminar entre idénticas frecuencias de descarga producidas por dos temperaturas frías diferentes? La solución a este problema puede venir dada por dos mecanismos. Por un lado, el solapamiento que se produce entre la "zona caliente" del receptor de frío y la "zona fría" del receptor de calor permite que la información combinada que recibe el SNC sea diferente para temperaturas distintas. Por otro lado, el patrón de descarga del receptor de frío, a un lado y otro de la temperatura a la cual se produce la misma frecuencia de descarga, es diferente. Una característica significativa de los receptores de frío es que los potenciales de acción que generan se agrupan en pequeños pulsos de tal forma que, a pesar de que la frecuencia media de impulsos puede ser la misma a dos temperaturas diferentes, el patrón de estas ráfagas es diferente.

RESPUESTA DINÁMICA DE LOS RECEPTORES TÉRMICOS

Como se ha indicado anteriormente, los termorreceptores están especialmente adaptados para la detección de cambios térmicos. Ello es posible gracias a la existencia, en su respuesta, de una importante fase dinámica. Así, por ejemplo, cuando un receptor de frío es estimulado por un descenso rápido en la temperatura, sufre un incremento rápido y transitorio de su frecuencia de descarga para ir poco a poco adaptándose. Sin embargo, esta adaptación no es total ya que siempre mantendrá un nivel de descarga estático. El comportamiento de los termorreceptores durante un cambio en la temperatura de la piel se muestra en la figura 8.4. Cuando la temperatura de la piel desciende bruscamente de 38 a 32 °C, se produce un rápido aumento en la frecuencia de impulsos en el receptor de frío y, a los pocos segundos, esta disminuye para mantenerse a un nuevo nivel constante (fase estática), más elevado que la frecuencia anterior al descenso de la temperatura. Al recuperar la piel la temperatura inicial, se produce una respuesta contraria a la anterior. A pesar de que la temperatura vuelve a ser de 34 °C, la frecuencia de descarga disminuye inicialmente por debajo del nivel que mostraba

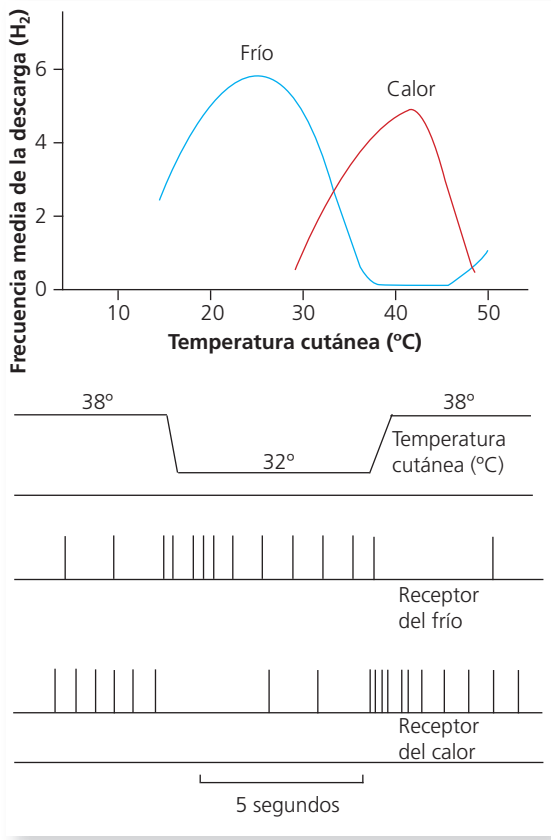


Figura 8.4 Respuesta de los termorreceptores de calor y de frío a un cambio rápido en la temperatura de la piel. Los dos tipos de receptores responden muy intensamente a cambios bruscos en la temperatura (respuesta dinámica), adaptándose a los pocos segundos de mantenimiento de temperatura estable (respuesta estática).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

previamente. Es importante señalar aquí que para temperaturas de la piel demasiado bajas, tanto la fase dinámica como la estática muestran una disminución en su frecuencia. El comportamiento de los receptores de calor, cuando son sometidos a un cambio de temperatura, es la imagen especular del comportamiento del receptor de frío. El calentamiento rápido eleva bruscamente la frecuencia de descarga, mientras que su enfriamiento a la temperatura inicial produce un descenso transitorio en la misma por debajo del nivel de impuesta estática para esa temperatura. Pasados unos segundos, la frecuencia vuelve al nivel inicial.

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La capacidad de discriminación de cambios en la temperatura parece deberse a la existencia de una familia de canales denominados receptores de potencial transitorio o TRP (*transient receptor potential*). Estos canales participan en funciones sensoriales muy diversas como reconocimiento de luz, feromonas, dolor, mecanosensibilidad, gusto y termorrecepción. Algunos de ellos, concretamente los de las familias *vanilloid* TRP (TRPV), *melastatin* (TRPM) y *ankyrin* (TRPA), están implicados en la sensibilidad al calor y otros al frío.

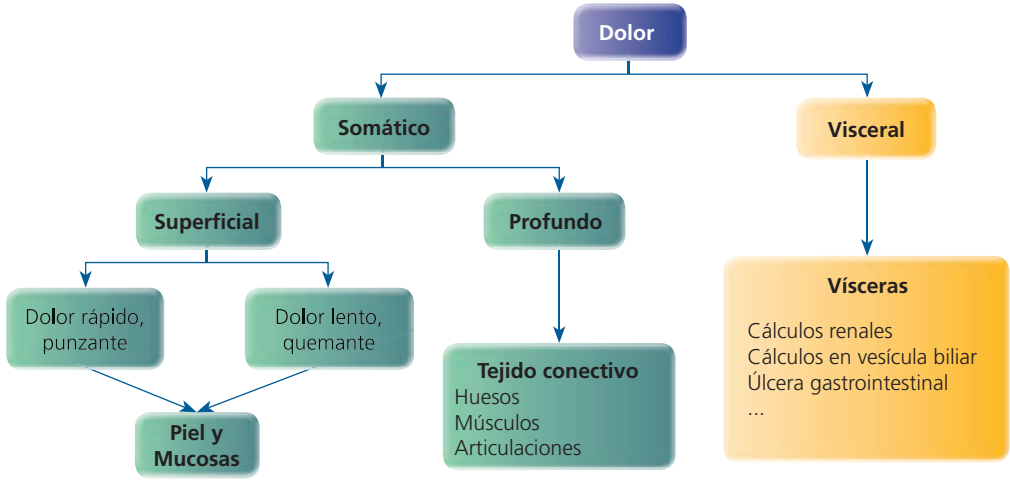
SENSACIONES NOCICEPTIVAS

La mayoría de las alteraciones del organismo que cursan con daño tisular causan dolor. El dolor puede considerarse pues como un mecanismo protector del cuerpo, que obliga al organismo a reaccionar para suprimir el estímulo que lo causa. Actividades tan simples para un animal como el permanecer recostado durante un largo tiempo sobre el mismo lado, pueden causar isquemia en una zona de la piel si el animal no modifica su postura, sin embargo, cuando se produce la isquemia, la piel duele y el animal cambia inconscientemente de postura. La insensibilidad cutánea debida, por ejemplo, a la anestesia o a una lesión medular, puede llevar consigo la aparición de úlceras en las regiones cutáneas presionadas. Las características diferenciales de los nociceptores con relación a otros tipos de receptores sensoriales se recogen de una forma muy acertada en la definición que dan Burgess y Perl. Estos autores definen los nociceptores como aquellos receptores sensoriales capaces de diferenciar de manera efectiva y fiable, a través de las señales que envían al sistema nervioso central, los estímulos lesivos de los inocuos.

TIPOS DE DOLOR

Las sensaciones nociceptivas o de dolor se pueden clasificar, atendiendo a su origen y a sus propiedades, en varias categorías (tabla 8.2). Normalmente el dolor, atendiendo a su origen, se divide en dos modalidades: dolor visceral, cuando se origina en las vísceras, y dolor somático, cuando su origen se sitúa en el soma. Este último se subdivide en: dolor superficial, si procede de la piel, y dolor profundo, si su origen está en los músculos, huesos, articulaciones y tejido conectivo. Sin embargo, desde el punto de vista

Tabla 8.2 Clasificación de las sensaciones nociceptivas.



© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fisiológico, es más interesante la diferenciación que se hace entre dolor rápido y dolor lento. El primero es el que produce un pinchazo o un corte localizado en la superficie corporal; también se conoce como dolor punzante, cortante, agudo o eléctrico, entre otras denominaciones. Se caracteriza por ser una sensación muy localizada en la zona de origen, que desaparece rápidamente cuando el estímulo cesa, y cuya transmisión es relativamente rápida (fibras tipo Aδ, grupo III). Por el contrario, el dolor lento, también denominado dolor quemante, urente, sordo, o pulsante, aparece algo más retrasado en el tiempo, y puede ser muy intenso y prolongado. Se percibe de una forma mucho más difusa que el anterior y la velocidad a la que viaja es lenta (fibras tipo C, grupo IV).

TIPOS DE NOCICEPTORES

Al parecer, todos los receptores de dolor son terminaciones nerviosas libres ampliamente extendidas por la piel. También son abundantes en determinados tejidos internos, como el periostio de los huesos, tejido óseo, peritoneo, musculatura esquelética, las superficies articulares, la hoz y la tienda de la bóveda craneal, y las paredes arteriales. En el resto de los tejidos internos son muy escasos, llegando incluso en algunos tejidos, como el tejido nervioso del SNC, a ser inexistente; sin embargo, lesiones tisulares difusas pueden, a través de un mecanismo de sumación, producir sensaciones dolorosas de tipo urente.

Atendiendo a la naturaleza del estímulo adecuado, los nociceptores se clasifican en dos grandes grupos: los nociceptores polimodales que responden a estímulos de diferente naturaleza, como son estímulos mecánicos, térmicos o químicos de elevada intensidad, y los nociceptores mecanosensibles, que únicamente responden a estímulos mecánicos de elevado umbral.

También existe una diferenciación en el tipo de fibra que mayoritariamente inerva uno y otro tipo de nociceptor; así, los mecanociceptores están inervados por fibras del tipo Aδ (grupo III), mientras que los nociceptores polimodales lo están por fibras de tipo C (grupo IV).

ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES DE DOLOR

Durante mucho tiempo se ha venido pensando que la sensación dolorosa era el resultado de la estimulación intensa de otros tipos de receptores, y que cursaba con la producción de patrones de codificación diferentes a los que habitualmente generaban esos receptores. Es decir, no se creía probable que existieran nociceptores diferenciados. Sin embargo, en la actualidad se acepta ampliamente que los receptores de dolor existen de una forma diferenciada y que se activan únicamente en respuesta a estímulos que produce un daño tisular. Además, poseen vías propias de transmisión diferenciadas de las que conduce en otras sensaciones.

Tal como se apuntó anteriormente, existen tres tipos de estímulos capaces de excitar uno o varios tipos de nociceptores: estímulos mecánicos, térmicos y químicos. En general, la estimulación mediante los dos primeros cursa con sensaciones de dolor rápido, mientras que el dolor lento lo pueden producir los tres tipos de estímulos.

Numerosas son las sustancias químicas que excitan los nociceptores químicos; entre estas cabe destacar la bradicinina, la serotonina, la histamina, los iones potasio, la acetilcolina, los ácidos, las enzimas proteolíticas y las prostaglandinas. Su papel, además de excitar directamente determinados nociceptores, consiste en disminuir el umbral de excitabilidad de los otros dos tipos de nociceptores, los mecanosensibles y los termosensibles.

Los procesos que tienen lugar en la membrana para producir la estimulación de los nociceptores aún no se conocen suficientemente bien. Sin embargo, parece probable que los estímulos mecánicos actúen mediante la deformación de canales de membrana y que los estímulos químicos y térmicos produzcan la activación de un canal iónico. En el caso de estímulos químicos son varios los mecanismos que han sido estudiados. Por ejemplo, la bradicinina se une específicamente a receptores de membrana que activan la conductancia iónica en algunos nociceptores. De forma similar, el ATP induce una despolarización en los nociceptores mediante su unión a canales iónicos dependientes de ATP. En el caso del ácido láctico, este actúa mediante el aumento de la concentración de H^+, los cuales se unen a canales dependientes de H^+ despolarizando los nociceptores. Un mecanismo similar, dependiente de canales iónicos se ha descrito para la histamina.

Si bien es cierto que existen diferentes tipos de estímulos capaces de activar los nociceptores, a menudo estos actúan de una forma coordinada. Así, un estímulo térmico de elevada intensidad no solo excitará los nociceptores termosensibles sino que, a través del daño tisular paralelo, inducirá la liberación de sustancias químicas que, además de excitar los nociceptores quimiosensibles, abatirá el umbral de los mecanosensibles. Esta es la razón por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la cual una quemadura en la piel es muy dolorosa en respuesta a estímulos mecánicos que en condiciones normales no producirán dolor alguno. Otras causas frecuentes de dolor, que cursan a través de varias vías de estimulación, son la isquemia tisular, producida como consecuencia de la falta de riego sanguíneo en un tejido, y el espasmo muscular. En el primer caso, se ha propuesto que sería la acumulación de grandes cantidades de ácido láctico y por tanto de H^+ en los tejidos la causa inicial del dolor; sin embargo, también es probable que se formen otros agentes químicos en los tejidos, como bradicinina o enzimas proteolíticas, como resultado de la lesión celular, que contribuyan también a la estimulación de los nociceptores. En el caso del espasmo muscular, el dolor, probablemente, se produce a través de la estimulación directa de nociceptores mecanosensibles, pero también es posible que sea el resultado indirecto de la isquemia producida por el espasmo, al comprimir los vasos sanguíneos.

SENSACIONES VISCERALES

La variedad de señales sensitivas que tienen su origen en estructuras viscerales es muy limitada; la mayoría de ellas están relacionadas con reflejos reguladores de la actividad visceral y no son percibidas conscientemente. En rumiantes, es sabido que la exploración manual del retículo y rumen fistulizado en animales despiertos no parece afectarles negativamente, a pesar de que la manipulación desencadena fuertes reflejos motores gástricos. La mayoría de las sensaciones percibidas conscientemente procedentes de las vísceras se producen en respuesta a estímulos mecánicos y químicos intensos y, en este caso, las sensaciones a que dan lugar son más bien nociceptivas. Por ello, este apartado se centrará exclusivamente en el dolor visceral.

Dolor visceral

Las sensaciones de dolor de origen visceral, si bien comparten muchas características con el dolor superficial y profundo, poseen ciertas propiedades especiales que lo diferencian de este. Una de las diferencias más importantes es que las lesiones muy localizadas en una víscera raramente producen un dolor intenso; sin embargo, la estimulación difusa de los nociceptores de una víscera origina un dolor que puede ser de gran intensidad. En el caso del dolor visceral no existe una relación directa entre la intensidad de la lesión visceral y la magnitud del dolor. Incluso es frecuente observar que lesiones generalizadas en determinadas vísceras, como pulmones, riñones o hígado, no producen dolor hasta que se ven afectadas estructuras adyacentes.

Entre las causas más frecuentes de dolor visceral cabe citar las siguientes:

a) Isquemia tisular: la falta de riego sanguíneo ocasiona dolor visceral probablemente a través de los mismos mecanismos propuestos anteriormente para el dolor superficial: acumulación de productos de carácter ácido, o liberación de sustancias químicas que resultan efectivas para estimular las terminaciones de dolor.

b) Espasmo de la musculatura lisa de una víscera hueca: la contracción tónica de la musculatura lisa de conductos como uréteres, vesícula biliar o intestino genera un fuerte dolor visceral, caracterizado a menudo porque aparece de forma cíclica. Estos ritmos, en las manifestaciones dolorosas, están relacionados con los ciclos propios de contracción del músculo liso. El espasmo muscular parece producir dolor a través de la estimulación directa de nociceptores mecanosensibles, junto con el desarrollo de una cierta isquemia, consecuencia de la disminución del riego sanguíneo en la zona dolorida.

c) Distensión excesiva de una víscera hueca: este tipo de estímulo genera un fuerte dolor visceral, probablemente a través de estimulación mecánica y, presumiblemente, a través de la isquemia muscular concomitante.

d) Estímulos químicos: como por ejemplo, el ácido gástrico, que al salir a través de alguna lesión del tubo digestivo, ocasiona intenso dolor visceral en los tejidos afectados.

e) Estados inflamatorios: este tipo de estímulo estaría fundamentalmente mediado por la liberación de ciertas sustancias químicas, como bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina e histamina, entre otras.

Dolor referido

Ocurre con mucha frecuencia que un dolor visceral verdadero, además de producir de un modo difuso una sensación dolorosa centrada en la propia víscera, es percibido como dolor en una parte alejada de los tejidos que están produciendo esa sensación dolorosa. El dolor suele tener su origen en uno de los órganos viscerales y se proyecta en un área concreta de la superficie corporal, aunque a veces también aparece dolor en otra área profunda del cuerpo que no coincide con la localización del órgano que muestra la lesión. La explicación más aceptada acerca del origen del dolor referido

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

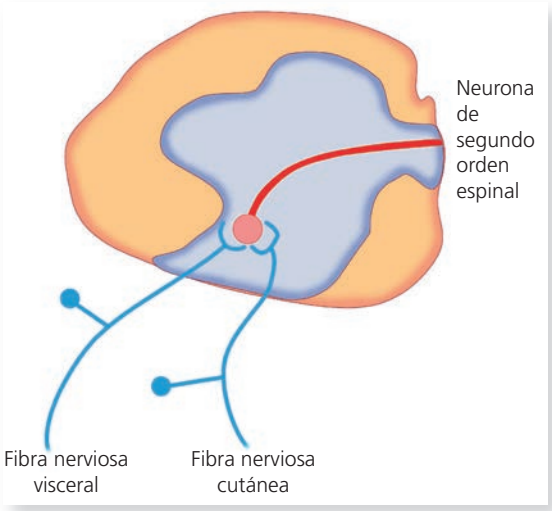


Figura 8.5 Explicación de la existencia del dolor referido. La convergencia de señales nociceptivas procedentes de la piel y de la víscera dañada en una neurona de segundo orden, origina que el cerebro identifique erróneamente el origen de un dolor visceral como si se tratase de un daño originado en la superficie corporal.

es la que se ilustra en la figura 8.5. Al parecer, la convergencia en la médula de las neuronas de primer orden, que conducen las señales nociceptivas viscerales, con las que conducen seriales nociceptivas procedentes de la piel, puede ser la causante de este fenómeno. Así, cuando se estimulan fibras de dolor viscerales, algunas de las señales originadas pueden ser conducidas por neuronas de segundo orden que habitualmente portan señales nociceptivas cutáneas. Al utilizar el mismo canal de información, el sistema nervioso central interpreta que es una zona superficial y no una víscera el lugar donde se origina el dolor.

PROCESAMIENTO DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA

Vías de transmisión de la información somatosensorial

Toda la información somática del tronco y las extremidades alcanza la médula espinal a través de los nervios espinales, mientras que la visceral lo hace a través de los nervios del sistema nervioso autónomo. Por su parte, la información originada en la cabeza es transmitida a través de algunos pares craneales hacia el tronco encefálico. Las fibras sensitivas que conducen la información procedente de las vísceras discurren a través de las aferencias simpáticas y parasimpáticas. Al parecer, el simpático lleva las aferencias implicadas en las sensaciones viscerales, mientras que las aferencias viscerales necesarias para las funciones reflejas y reguladoras son conducidas por los nervios parasimpáticos. Se ha demostrado que la estimulación eléctrica de las fibras simpáticas produce dolor visceral intenso, mientras que no ocurre así con la estimulación de las aferencias parasimpáticas. La información procedente de los diferentes receptores somatoviscerales localizados en el tronco y las extremidades es conducida hasta la médula espinal por neuronas sensoriales primarias que tienen su cuerpo neuronal situado en los ganglios espinales. Desde aquí, esta información viajará por diferentes tractos hasta los centros de procesamiento sensorial del encéfalo. Buena parte de esta información produce sensaciones conscientes (temperatura, tacto, dolor y algo de propiocepción); sin embargo, la mayor parte de la información propioceptiva de músculos y articulaciones es procesada de forma inconsciente.

Vías de transmisión de la sensibilidad consciente

Vía lemniscal, o de las columnas dorsales

Se trata de vías sensoriales de conducción muy rápida que median la transmisión de sensaciones de tacto fino, presión, vibración y algo de propiocepción. En general, transmiten informaciones que son procesadas con un grado elevado de precisión; por ello se conocen genéricamente con el nombre de sensibilidad epicrítica (figura 8.6). Las fibras mielínicas del tipo I y II al entrar en la médula espinal, procedentes de las raíces dorsales, rápidamente se dividen en dos ramas: una de ellas, la medial, asciende directamente por una porción de la sustancia blanca conocida corno columnas dorsales (fascículos gracilis y cuneatus), y la otra rama, la lateral, ingresa en la sustancia gris medular dando lugar a numerosas colaterales en el mismo nivel medular donde se produjo su entrada. Las colaterales de la rama lateral servirán de base para el desencadenamiento de diversos reflejos medulares y también originarán los haces espinocerebelosos y espinocervical.

Las fibras que discurren por las columnas dorsales, ipsilateralmente, hacen sinapsis con neuronas de segundo orden localizadas en los núcleos de la columnas dorsales (núcleos gracilis y cuneatus). Estos núcleos no son una simple estación de relevo sino que, por el contrario, contribuyen a un primer lugar de procesamiento de las señales sensitivas. Los axones de las neuronas de segundo orden cruzan la línea media y ascienden por el lemnisco mediano hasta el tálamo; proyectándose contralateralmente en los núcleos ventrales posterolaterales. En su trayecto por el cerebro el lemnisco mediano recibe también fibras

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

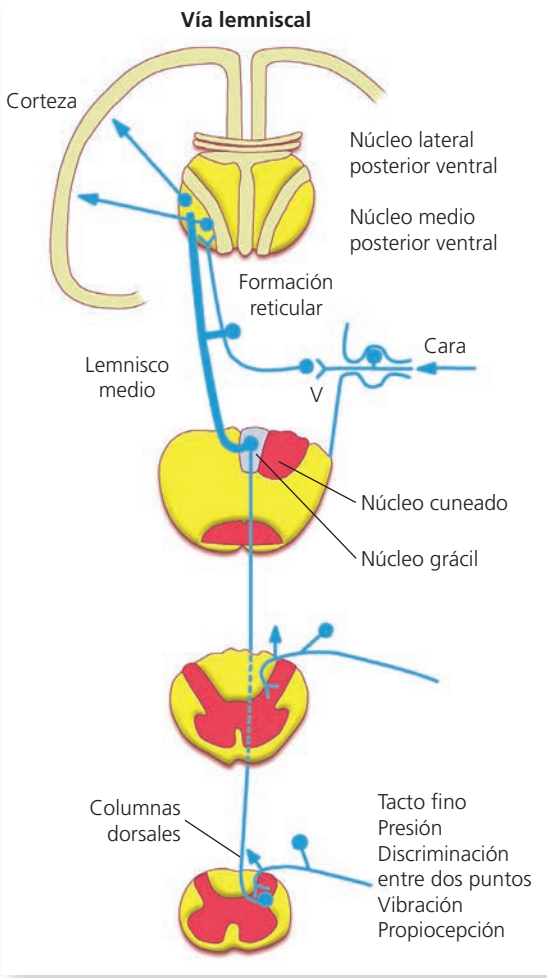


Figura 8.6 Esquema del sistema aferente de la vía de los cordones dorsales o vía lemniscal. Se trata de una vía rápida especializada en la transmisión de señales precisas (sensibilidad epicrítica).

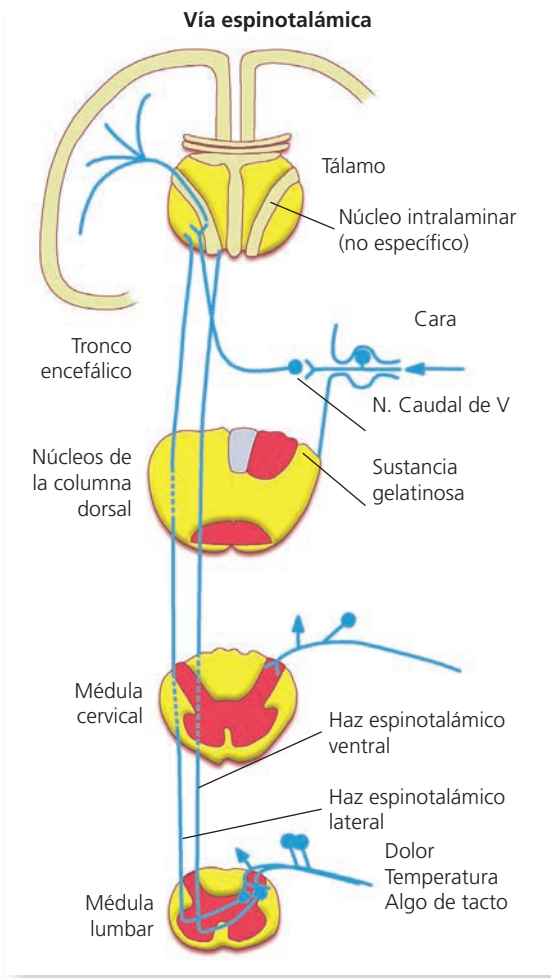


Figura 8.7 Vía espinotalámica para la transmisión de la sensibilidad somatovisceral. La información poco precisa (sensibilidad protopática) puede ser transmitida por el haz espinotalámico lateral (paleoespinotalámico) o por el haz espinotalámico ventral (neoespinotalámico).

del núcleo sensitivo principal del trigémino, proyectándose estas en los núcleos ventrales posteromediales del tálamo. Desde el tálamo, las neuronas de estos núcleos envían la información hasta la corteza cerebral somatosensoria primaria y secundaria.

Vía espinotalámica

La vía espinotalámica se encuentra especializada en la conducción de la sensibilidad térmica, dolorosa y de tacto y presión burdos. Debido a su reducida precisión, a este tipo de sensibilidad se la conoce corno sensibilidad protopática (figura 8.7). La neurona sensitiva primaria es más pequeña y se sitúa en el ganglio raquídeo ocupando una posición más periférica que la neurona correspondiente de la vía de los cordones dorsales. Su axón penetra en el asta dorsal de la sustancia gris y hace sinapsis con neuronas de segundo orden en el mismo segmento o en otros próximos a él. Las fibras de segundo orden cruzan la línea media y alcanzan la sustancia blanca en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal, Dependiendo de si las fibras discurren por el haz espinotalámico lateral o ventral, se distinguen dos subdivisiones: la vía espinotalámica lateral o paleoespinotalámica, que es la filogenéticarnente más antigua, y la vía espinotalámica ventral o neoespinotalámica, filogenéticamente más reciente y que está bien desarrollada en primates. En el caso del tracto neoespinotalámico, los axones secundarios se proyectan en los núcleos ventrales posterolaterales del tálamo, al igual que ocurre con el tracto paleoespinotalámico; sin embargo, en este último

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

caso la mayoría de las proyecciones se realizan en los núcleos intralaminares talámicos. Desde el tálamo, las señales acaban proyectándose en la corteza somatosensorial. Por otra parte, las fibras del trigémino por las que discurre la sensibilidad térmica, nociceptiva y una parte de la mecanorreceptiva, establecen sinapsis en el núcleo espinal del trigémino localizado en la protuberancia. Desde aquí los axones de segundo orden, tras decusar y discurrir paralelamente al tracto neoespinotalámico, se proyectan en los núcleos ventrales posteromediales del tálamo. En primates, el tracto epinotalámico está bien desarrollado y acaba en el tálamo; en otros animales, aunque este tracto ha sido ampliamente descrito, está menos desarrollado y, probablemente debido al pequeño tamaño de las neuronas de los haces ventrolaterales, no se ha podido determinar aún con exactitud el lugar del tálamo donde se proyecta. A lo largo de esta vía se van separando numerosas colaterales hacia diversas estructuras, como el techo del encéfalo o la formación reticular. Las neuronas reticulares, a su vez, constituyen un sistema polisináptico que también termina en el tálamo y que interviene en el despertar y en la consciencia.

Tracto espinocervical

Este tracto tiene su origen en grandes neuronas situadas en la raíz dorsal de las regiones torácica anterior y cervical posterior de la médula espinal. Estas neuronas reciben información de fibras aferentes cutáneas, principalmente de mecanorreceptores de adaptación lenta, como discos de Merkel, órganos terminales de Ruffini y algunos receptores articulares, siendo la discriminación espacial ante estímulos táctiles cutáneos muy elevada. La información viaja por el tracto espinocervical, situado en posición dorsolateral en la médula, hasta el núcleo lateral cervical. Aquí establecen sinapsis con neuronas que envían sus axones, a través de la comisura anterior medular, hasta el cuadrante ventral de la médula. A partir del bulbo la vía es paralela a la de las columnas dorsales (a través del lemnisco media y el tálamo); de ahí que algunos autores consideren a esta vía como parte del sistema lemniscal.

Vías de transmisión de la sensibilidad inconsciente

Tractos espinocerebelosos

A través de los tractos espinocerebelosos, el SNC recibe información procedente de mecanorreceptores cutáneos y articulares. Los componentes más importantes de esta vía son los tractos espinocerebelosos dorsal y ventral, originados en la médula espinal torácica y lumbar, respectivamente. También en la región cervical tienen su origen tractos de menor importancia, como son el cuneocerebeloso y el espinocerebeloso rostral, que posteriormente se unen a los haces espinocerebeloso dorsal y ventral, respectivamente (figura 8.8). Los grandes axones (tipos I y II), que se originan en las neuronas espinales que aportan información procedente de propioceptores de las extremidades posteriores, se bifurcan al entrar en la médula. Una rama hace sinapsis dentro de la sustancia gris medular y va a ser la responsable de los reflejos medulares motores; la otra rama asciende o desciende unos pocos segmentos medulares y hace sinapsis con neuronas de la columna de Clarke, cuyos axones (secundarios) constituirán el tracto espinocerebeloso dorsal que se

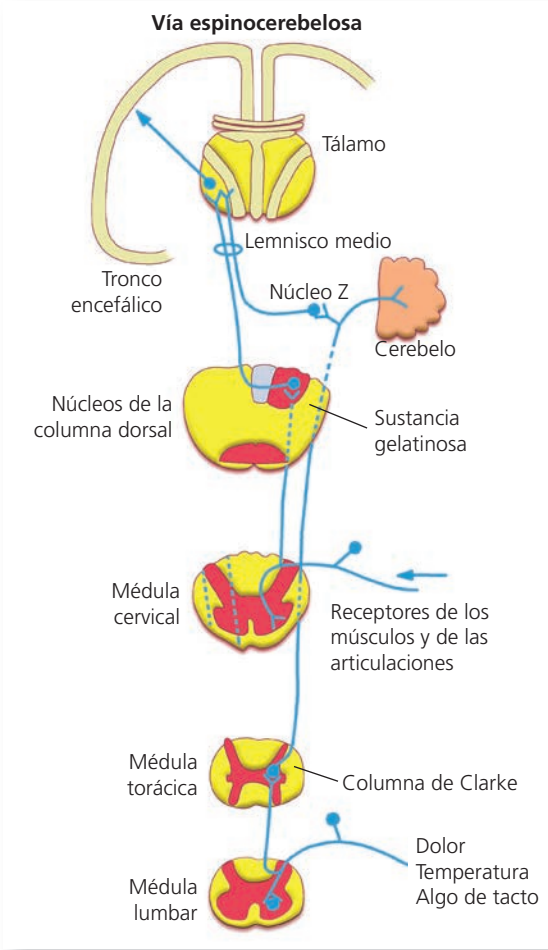


Figura 8.8 Esquema de la vía espinocerebelosa especializada en la transmisión de la información propioceptiva y cinestésica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

proyecta ipsilateralmente a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores basta el cerebelo. Una parte de la información que conduce esta vía alcanza el tálamo y desde aquí la corteza sensitiva, a través de colaterales que hace sinapsis en el tronco encefálico (núcleo Z), discurriendo posteriormente por el lemnisco mediano hasta el tálamo. La vía espinocerebelosa dorsal está bien desarrollada en mamíferos y en menor medida en aves. Aun compartiendo muchas de las características de la vía espinocerebelosa dorsal, el tracto espinocerebeloso ventral muestra algunas diferencias con la anterior. Su origen se sitúa en la región lumbar medular donde las neuronas de primer orden establecen sinopsis con neuronas cuyos axones se ramifican, pudiendo discurrir tanto por el haz espinocerebeloso ventral ipsilateral como contralateral. Otra diferencia reside en que la conexión con el cerebelo tiene lugar a través de los pedúnculos cerebelosos anteriores. Esta vía está bien desarrollada en el gato, conejo y pato, mientras que es relativamente pequeña en el perro y mono. Las fibras procedentes de las extremidades anteriores también se bifurcan al entrar en la médula, pero su recorrido es mucho más simple; una rama hará sinapsis con los circuitos que controlan los reflejos locales, mientras que otra alcanza los núcleos de la columna dorsal (gracilis y cuneatus); de aquí, a través del lemnisco mediano alcanza el tálamo y posteriormente la corteza. A esta vía de trasmisión de información se la denomina tracto cuneocerebeloso, y se puede considerar como la vía homóloga a la espinocerebelosa dorsal. Existe también otra vía, la espinocerebelosa rostral, que se puede considerar análoga a la espinocerebelosa ventral, especializada en recoger información de las extremidades anteriores.

Características fisiológicas de las vías espinocerebelosas

La existencia de vías diferentes para las extremidades anteriores y posteriores probablemente, es el reflejo de las distintas funciones que han de realizar las mismas. Las vías espinocerebelosas permiten la integración de la información muscular y de las articulaciones con mecanismos cerebelosos que son indispensables para la coordinación sensomotora y el mantenimiento del tono y la posición de los músculos. La información que discurre por los tractos espinocerebelosos ventral y dorsal es poco precisa, procede de amplias regiones y se proyecta de forma relativamente difusa en el cerebelo. Por el contrario, las extremidades anteriores están estrechamente relacionadas con el cuello y la cabeza; de ahí que sus conexiones con las vías de los cordones dorsales sean un reflejo de la necesidad de una mayor discriminación sensorial para poder realizar adecuadamente manipulaciones con la mano o garra de la extremidad anterior. Las vías espinocerebelosas son las más rápidas de las vías somestésicas, lo cual permite que la información propioceptiva y cinestésica de las extremidades alcance rápidamente el cerebelo y posibilite así su actividad como regulador de la actividad muscular.

TÁLAMO

Como se ha expuesto anteriormente, el tálamo se puede considerar como el gran ganglio sensorial del tallo encefálico. De hecho, si se exceptúa la sensibilidad olfatoria y alguna información propioceptiva toda la sensibilidad somatovisceral y la de los restantes órganos de los sentidos se proyecta, antes de alcanzar la corteza, en el tálamo. Este presenta amplias conexiones con la corteza cerebral, ganglios basales, hipotálamo, tallo encefálico, formación reticular y médula espinal. De acuerdo con criterios fisiológicos, de una forma simplificada, el tálamo se compone de tres partes:

a) Núcleos específicos para las diferentes modalidades sensoriales: la sensibilidad somatosensorial se proyecta en el complejo ventrobasal del tálamo, subdividido en diferentes núcleos. Las fibras que terminan en estos núcleos lo hacen de una forma ordenada, conservando las relaciones espaciales relativas con la superficie corporal de donde procede la información.

b) Núcleos inespecíficos: se localizan en la zona medial, alrededor del tercer ventrículo. Incluyen los núcleos intralaminares donde se proyectan la mayoría de las fibras del haz espinotalámico lateral. Su relación con la formación reticular es muy estrecha, recibiendo información de casi todos los receptores sensoriales.

c) Núcleos motores y de asociación: el tálamo no es solo una estación de relevo y procesamiento de la información sensorial, sino que también participa en la transmisión de señales motoras originadas en la corteza y en otras muchas áreas del cerebro.

CORTEZA SOMESTÉSICA

Las proyecciones talámicas que conducen la información somatosensorial alcanzan unas zonas de la corteza cerebral conocidas como áreas somatosensoriales. Con arreglo a su localización anatómica y a sus características fisiológicas se distinguen dos áreas diferentes: la corteza somatosensorial pri-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

maria y la secundaria. Registros electrofisiológicos detallados muestran que la corteza somatosensorial primaria exhibe una organización somatotrópica muy estricta. Sin embargo, aunque en ella se conservan la relaciones espaciales de la superficie corporal, se modifican notablemente las áreas relativas de las distintas partes del cuerpo. La superficie de la corteza somatosensorial primaria donde se proyecta una zona determinada del cuerpo se relaciona con la importancia sensorial de la zona y ello, lógicamente, depende en gran medida de la especie animal considerada. La localización precisa del córtex somatosensorial primario también varía mucho entre especies animales; así en primates, esta zona se localiza en posición parietal, mientras que en el gato, el perro y la oveja, su localización es más frontal. Dos ejemplos característicos de la elevada precisión de la representación cortical son los que se han descrito en el mapache y en el ratón, respectivamente. En el mapache, la zona de la superficie cortical que representa las patas anteriores está muy desarrollada, siendo posible identificar en ella cinco pequeñas circunvoluciones para cada almohadilla volar de la pata y otras cinco para cada dedo. La representación de la pata es un reflejo de la elevada sensibilidad táctil de la misma, necesaria tanto para la percepción de objetos mediante el tacto, como para la manipulación diestra de los mismos. Otro ejemplo es la representación del área facial en la corteza somatosensorial de los roedores. En esta área se han descrito unas series regulares de cinco filas de grupos celulares con el interior ahuecado, denominadas barril. Cada barril recibe la información de una vibrisa del hocico del animal. Si se extrae una vibrisa en un animal muy joven, a lo largo del desarrollo desaparece el correspondiente barril. Al igual que ocurre en otras regiones del neocortex, las neuronas de la corteza somestésica están organizadas en columnas funcionales. Mediante estudios electrofisiológicos se ha comprobado que las neuronas de una columna se excitan por la estimulación de un único receptor somático, si bien las columnas de diferentes modalidades están entremezcladas. Las sensaciones provenientes del tronco y extremidades se proyectan en la corteza motora contralateralmente; sin embargo, la proyección de la cara muestra algunas diferencias interesantes entre especies. Así, en el caballo, gato, rata, conejo, hurón y mono, esta es contralateral, mientras que en la oveja y la cabra es homolateral. Se ha sugerido que estas diferencias pueden estar relacionadas con la representación contralateral de los ojos y con la importancia relativa del sentido del olfato en la alimentación de la especie. Del conocimiento de las áreas superficiales de la corteza sensitiva, implicadas en la recepción de estímulos somatoviscerales, se pueden extraer importantes consecuencias. Áreas con pequeña representación cortical son probablemente el reflejo de la poca sensibilidad de esa zona del cuerpo en una determinada especie. Así, la oveja, que es una especie bastante insensible a daños producidos en el tórax, muestra una representación cortical muy reducida de esta región. Una oveja recién operada, a la cual se ha implantado una cánula ruminal, parece bastante indiferente al daño originado en el flanco correspondiente a la salida de la cánula. Sin embargo, daños ocasionados en la cara sí que le producen grandes molestias. Además del área somatosensorial primaria, existen unas zonas corticales o incluso subcorticales implicadas en la percepción consciente de las sensaciones. Entre estas, el área somatosensorial secundaria parece ser la más importante. También este área muestra una representación somatotrópica de la superficie corporal; sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la corteza primaria, la representación es mucho menos precisa. La función de este área es menos conocida que la de la primaria; al parecer, además de las aferencias somatoviscerales bilaterales, en ellas confluyen señales desde otras áreas sensitivas corticales, como la auditiva y la visual. Además, la estimulación de la corteza somatosensorial secundaria da lugar a la percepción de sensaciones en zonas relativamente amplias del cuerpo y también a movimientos motores complejos. Por ello, se cree que participa en la regulación sensorial de las funciones motoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Bears, M.F.; Connors, B.W. y Paradiso, M.A. *Neuroscience, Exploring the Brain*. 4ª ed., 2015. Lippincott Williams & Williams.
- Purves, *et al. Neuroscience*. 5ª ed., 2012. Sinauer associates Inc.
- Randall, D.; Burggren, W. y French, K. *Eckert´s Animal Physiology. Principles and applications*. 5ª ed., 2001. Freeman and Co. Ltd.
- Sibernagl, S. y Despopoulos, A. *Fisiología, texto y atlas*. 2008. Médica Panamericana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 9

Fotorrecepción, el ojo y la visión

Ana Beatriz Rodríguez Moratinos

Contenidos:

- **Estructura funcional del ojo de vertebrados.**
- **Óptica del ojo.**
- **Óptica fisiológica.**
- **Anatomía funcional de la retina.**
- **Estructura funcional de las células fotorreceptoras: conos y bastones.**
- **Fotoquímica de la visión.**
- **Visión escotópica y fotópica.**
- **Adaptación a la luz y a la oscuridad.**
- **Visión de los colores.**
- **Vías aferentes visuales.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Se llama espectro visible a la región del espectro electromagnético que el ojo humano es capaz de percibir. A la radiación electromagnética en este rango de longitudes de onda se le llama luz visible o simplemente luz. No hay límites exactos en el espectro visible: un ojo humano responderá a longitudes de onda de 400 a 700 nm, aunque algunas personas pueden ser capaces de percibir longitudes de onda desde 380 hasta 780 nm (figura 9.1). La forma más simple de sensibilidad a la luz, la fotosensibilidad, consiste en la detección de distintas intensidades de luz difusa. Esto es frecuente en animales acuáticos, y está ligado al tegumento o a elementos nerviosos. Pero lo más normal es que además, los animales presenten fotorreceptores específicos, con una superficie membranosa en forma de laminillas o microtúbulos y que constituyen su mecanismo fotorreceptor. La membrana de los fotorreceptores se pliega para contener una elevada proporción de moléculas lipoproteicas, llamadas pigmentos visuales, que se modifican en respuesta a la luz y que constituyen el inicio del proceso fotorreceptor. Estos pigmentos están constituidos por una proteína variable y un carotenoide, siendo el más conocido la rodopsina. Los fotorreceptores tienden a agruparse formando órganos discretos u ojos. Rodeando las células receptores existen pigmentos que absorben el exceso de luz, y entre las células y la luz incidente existen lentes que acentúan detalles y permiten la formación de imágenes. Las características funcionales de los fotorreceptores, el tipo, la complejidad estructural de los ojos y las conexiones neuronales centrales nos proporcionan la visión y el sentido de la vista. Se denomina fototransducción el proceso por el cual la luz inicia una actividad eléctrica en los fotorreceptores, los cuales representan a un conjunto de neuronas altamente especializadas para este propósito.

El sistema visual es la última modalidad sensorial que un animal puede permitirse tener. Es también un sistema sensorial comúnmente involucrado en diversas patologías clínicas, motivo por el cual, en los últimos años, la oftalmología veterinaria ha adquirido un gran auge. Los ojos constituyen unos completos órganos sensoriales que básicamente son una extensión del cerebro con una capa de receptores, un sistema de lentes para enfocar o concentrar la imagen y un sistema de axones para transmitir los potenciales de acción hasta el cerebro.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL OJO DE VERTEBRADOS

Básicamente, el ojo de mamíferos está constituido por tres capas (figura 9.2):

1) La mayor parte de la cubierta externa del ojo es la esclerótica o "blanco del ojo". Está formada por un tejido conectivo duro, resistente, rígido y opaco responsable de evitar la deformación del globo ocular. Asentándose sobre la esclerótica se encuentran los músculos oculares procedentes de la parte anterior del ojo o frente, los cuales son responsables de controlar el

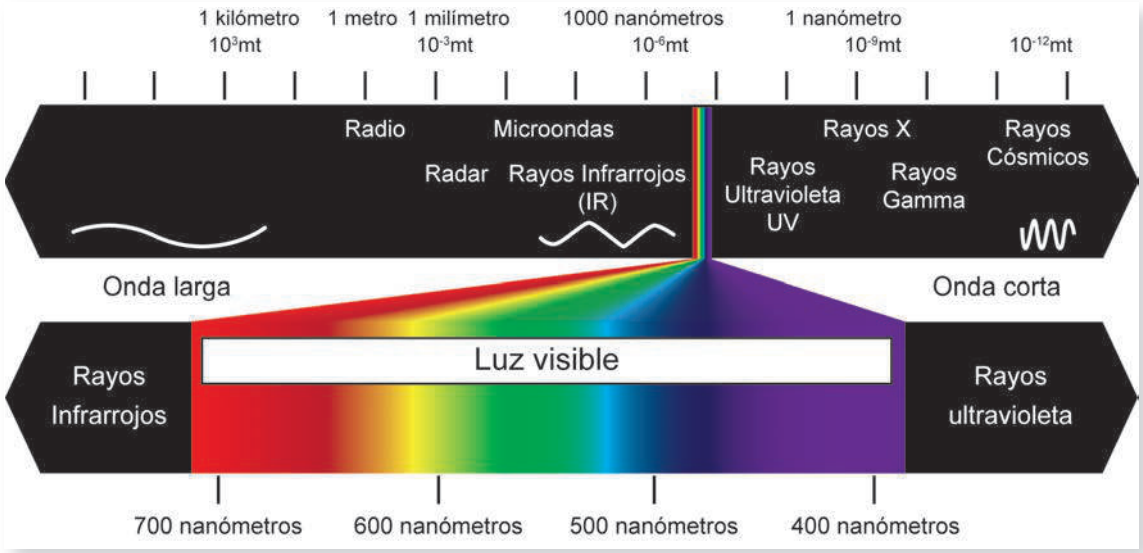


Figura 9.1 Dentro de la región del espectro electromagnético se muestra el espectro visible que el ojo humano es capaz de percibir.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

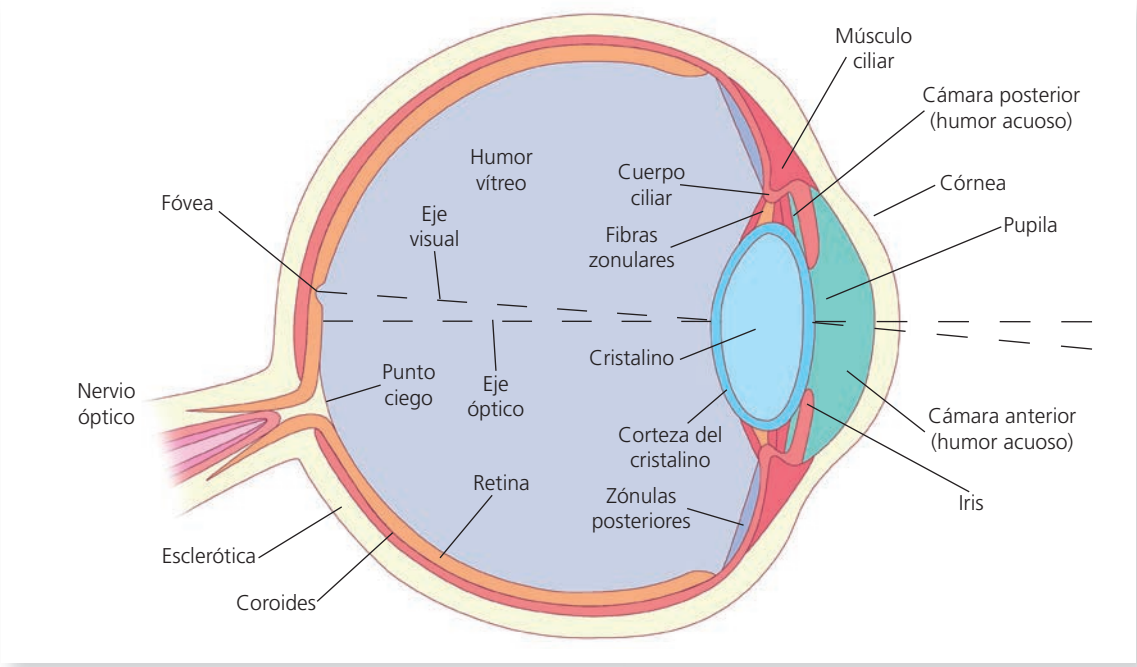


Figura 9.2 Esquema de la anatomía del ojo de los mamíferos.

movimiento ocular, permitiendo que la luz penetre directamente a la pupila. La zona central de la esclerótica se vuelve transparente y abombada dando lugar a la córnea, cuya superficie externa está bañada por una fina película de lágrimas (glándulas lagrimales, con función lubricante, desinfectante y de limpieza), denominándose limbus la unión circular entre córnea y esclerótica.

2) Una cubierta media, constituida por una túnica muy vascularizada y pigmentada que en la parte interna del ojo constituye la coroides y en la anterior el iris (porción coloreada del ojo), provisto de una abertura de diámetro regulable denominada pupila. Finalmente, entre la coroides y el iris se encuentran los cuerpos ciliares, responsables de la producción del humor acuoso y del cambio de forma del cristalino necesario para lograr el correcto enfoque del ojo. La coroides se puede dividir en cinco capas, incluida una capa receptora denominada *tapetum* (*Tapetum lacidum*), estructura opaca y brillante que actúa como un espejo que refleja los rayos luminosos, incrementando así la luz disponible para los fotorreceptores y mejorando la visión en condiciones de escasa luminosidad. El tapetum no está generalmente presente en aquellos animales cuya visión es predominantemente diurna. Así, el ojo humano no lo posee, como tampoco la mayor parte de los primates, aves, cerdos y ardillas. En cambio sí se encuentra en el ojo de los animales carnívoros, como el gato, que cazan de noche y precisan tener buena visión en condiciones de escasa luminosidad. También está presente en perros, murciélagos, caballos, cetáceos, cocodrilos y bóvidos. Estos tapetum están compuestos de capas coroideas de células reflectantes en los carnívoros, depredadores, y de capas de fibras colágenas en los herbívoros. Cuando hay tapetum, falta epitelio pigmentado coloreado entre los receptores y la coroides, ya que naturalmente esto podría obstruir por absorción el paso de la luz al tapetum y hacia atrás. Su color varía mucho en las diferentes especies, siendo a menudo sorprendentemente bello.

El iris es la estructura pigmentada del ojo, que forma una cortina para regular la cantidad de luz que ha de entrar en el mismo. En los márgenes superior e inferior de la pupila de los caballos y de los rumiantes se encuentran los *corpora nigra*, también denominados *granula iridis*. Se describen como protrusiones císticas de las capas retinianas pigmentadas. El iris presenta tres capas: una capa externa, epitelial; una capa media, fibrosa, usualmente pigmentada; y una capa interna, epitelial, pigmentada. Las fibras musculares del iris están dispuestas de dos formas: algunas rodean la pupila, constituyendo un esfínter de la misma: otras están dispuestas radialmente en el iris y forman un músculo di-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

latador de la pupila. Estas fibras musculares son lisas en los mamíferos y estriadas en las aves.

3) La capa más interna o retina, reviste la coroides y contiene las células fotorreceptoras (conos y bastones). La retina o túnica nerviosa es la capa del ojo sensible a la luz y está conectada con el encéfalo por el nervio óptico. Desde el punto de vista de la embriología, la retina es en realidad una parte del encéfalo, siendo el nervio óptico un haz cerebral.

Además, dentro del globo ocular se encuentra el cristalino, una masa transparente y biconvexa, suspendido de los cuerpos ciliares por las fibras radiales de la zónula de Zinn. El cristalino se apoya sobre la parte posterior del iris y separa la cámara anterior del ojo (espacio entre iris y córnea) que contiene el humor acuoso (líquido transparente pobre en proteínas), de la cámara posterior (entre iris y cristalino) llena de humor vítreo, un gel compuesto de líquido extracelular con colágeno y ácido hialurónico.

El humor acuoso drena desde la cámara anterior del ojo hacia la circulación venosa por medio de los plexos vasculares localizados en la unión corneoscleral, cerca del punto de unión del cuerpo ciliar y la base del iris. Cualquier interrupción de este drenaje puede provocar un aumento de la presión intraocular, trastorno denominado glaucoma.

La luz organizada por la córnea, el cristalino y la pupila se distribuye sobre la superficie fotosensible del ojo, la retina, donde se forma una imagen menor invertida y de dos dimensiones, codificándose las imágenes ópticas en impulsos nerviosos. La retina se extiende hacia delante hasta casi el cuerpo ciliar, solo interrumpido en la salida de las fibras del nervio óptico y la entrada de los vasos retinianos (punto ciego o disco óptico).

El disco óptico y la fóvea son depresiones en la retina y constituyen dos lugares de suma importancia. La fóvea es la porción de la retina especializada en la visión aguda, poseyendo el ojo en este lugar su punto de fijación más importante, siendo, por tanto, la zona de máxima agudeza visual. El punto nodal del ojo se define desde el punto de vista de la relación existente entre un objeto y la imagen invertida formada por los medios ópticos oculares. El eje visual es el eje a lo largo del cual se dirige el ojo. El eje óptico es el eje de simetría óptica, es decir, la línea que pasa a través del centro de la córnea, de la pupila, del cristalino, etc. El ángulo formado por estos ejes se llama ángulo alfa.

ÓPTICA DEL OJO

Óptica de una cámara fotográfica

El ojo puede compararse a una cámara fotográfica. Una cámara posee un sistema de lentes compuesto (dos o más elementos para reducir distorsiones ópticas) que forma una imagen invertida de un objeto sobre una película fotosensible. El foco puede ajustarse mediante el cambio de la distancia entre la lente y la película.

La luz difusa (es decir, los fotones que no son capturados por la óptica) reduce el contraste de la imagen. La luz se puede desviar de la película de dos modos: el cuerpo de la cámara es opaco de modo que la luz solo puede entrar por la lente; también las reflexiones internas de la luz difusa son minimizadas en el interior de la cámara, la cual está pintada de negro para absorber ese tipo de luz.

Finalmente, la cámara posee un sistema de diafragma tipo iris en la lente para controlar el tamaño de la abertura de entrada al sistema óptico. Esto sirve a dos propósitos:

a) La cantidad de luz que impresiona la película puede controlarse porque es proporcional al diámetro de la abertura.

b) La profundidad de campo y toda la cantidad de la óptica son controladas por el tamaño de la abertura, de modo que una abertura pequeña aumenta la profundidad de campo con respecto a una abertura grande.

El ojo tiene un sistema de lentes compuestas formado por:

- La interfase entre aire y superficie anterior de la córnea.
- La interfase entre superficie posterior de la córnea y humor acuoso.
- La interfase entre humor acuoso y superficie anterior del cristalino.
- La interfase entre superficie posterior del cristalino y el humor vítreo.

El índice de refracción del aire es 1; el de la córnea 1,38; el del cristalino 1,40; y el del humor vítreo 1,34. Si se suman algebraicamente todas las superficies refringentes del ojo y se considera que forman una lente única, la óptica normal de un ojo corriente puede simplificarse como ojo reducido. En el ojo reducido se considera que existe una lente

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

delante de la retina a 17 mm, con poder de refracción total de aproximadamente 59 dioptrías cuando el cristalino está acomodado a visión lejana. La córnea es responsable de gran parte de poder de acción del ojo, pero su poder de unas 43 dioptrías es fijo. El cristalino posee menor poder de refracción, pero puede ajustarlo entre 13 y 26 dioptrías para cambiar el foco del ojo.

La estimulación por luz difusa se minimiza de dos maneras:

1) Se evita que la luz llegue a la retina por las vías que no pasen por la córnea y el cristalino. La esclerótica refleja gran parte de esta luz, y la coloides absorbe el resto.
2) La luz que penetra en el ojo y no es absorbida por los fotopigmentos contenidos en los fotorreceptores no se dirige hacia fotorreceptores inapropiados, gracias a que son absorbidos a nivel del epitelio pigmentario, una capa retiniana que se ubica justo por debajo de los fotorreceptores. El pigmento coroideo y el pigmento de epitelio pigmentante son muy importantes para evitar que llegue luz difusa y, en consecuencia, el contraste se reduzca. De hecho, los albinos carecen de epitelio pigmentario lo que hace que su visión sea muy defectuosa.

Finalmente, el ojo posee un iris que hace las veces de diafragma ajustable (la pupila). Parte de este ajuste sirve para controlar el nivel de luz que llega a la retina, pero esta función es poco importante. Es más importante el papel de la pupila en el control de la calidad óptica del ojo, particularmente con respecto a la profundidad del campo.

Refracción

Para que se pueda comprender bien la fisiología ocular, en primer lugar se ha de recordar los principios de la refracción:

- Cuando la luz atraviesa un medio transparente homogéneo como el aire, se mueve a una velocidad uniforme y en línea recta, pero cuando cae oblicuamente sobre la superficie de otro medio transparente, parte de ella se refleja, mientras que el resto pasa a través del nuevo medio a una velocidad y en una dirección diferente. Este cambio de dirección y velocidad de la luz se conoce como refracción.
- Cuando la luz pasa de un medio menos denso a uno más denso, la dirección de refracción se acerca a la normal (perpendicular), mientras que cuando pasa desde un medio más denso a otro menos denso, la dirección se separa de la normal. La luz que pasa a un medio perpendicular a su superficie, no se refracta. Debido a que un medio más denso desvía y disminuye la velocidad de la luz proveniente de un medio menos denso, el primer medio se dice que tiene un mayor índice de refracción que el segundo.
- Cuando caen sobre una de las superficies de una lente biconvexa, los rayos de luz paralelos convergen hacia un foco o punto situado más allá de la otra superficie. Para los rayos paralelos, este punto es conocido como un foco principal de la lente. La distancia entre la lente y ese foco se conoce como distancia focal principal o longitud focal de la lente. La longitud focal está determinada por la curvatura y por el índice de refracción de la lente. La potencia o "fuerza" de una lente viene expresada por el inverso proporcional de la longitud focal.

En óptica fisiológica, la unidad de potencia de una lente es la dioptría (D): una lente con una longitud focal de 1 m tiene una potencia de una D; si la longitud focal es de 0,5 m, la potencia será de 2 D; a una longitud focal de 2 m corresponderá una potencia de 0,5 D, etc.

Inversamente, si se sitúa un punto luminoso en el foco principal de una lente, los rayos que abandonan la superficie del otro lado de la lente serán paralelos. Si se coloca un punto luminoso frente a una lente a una distancia mayor que la longitud focal, pero no tan grande que los rayos sean paralelos cuando lleguen a la lente, los rayos, antes divergentes, se reunirán al otro lado de la lente en un foco situado a una distancia superior al foco principal: es el foco conjugado. Una línea que pasa por los centros de curvatura de la superficie de una lente se conoce como eje óptico. Situado sobre este eje existe un punto, conocido como punto nodal, por el que un rayo de luz puede pasar sin experimentar refracciones.

ÓPTICA FISIOLÓGICA

La producción de imágenes visuales dentro del ojo es algo diferente a la producción de imágenes ópticas por cámaras y otros instrumentos, aunque estos puedan, a veces, utilizarse para demostrar ciertos principios de una función ocular. La refracción de la luz, su traslado a una imagen y la transmisión de esa imagen pueden ciertamente producirse de manera mecánica. Pero el control del sistema para acomodarlo en condiciones cambiantes, externas e internas, y para atender a las

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

exigencias de un complejo cerebral altamente evolucionado, todo ello supera lo que se puede conseguir con instrumentos.

Por tanto, para que un animal pueda ver cualquier cosa que halle en su campo visual, es necesario que entre luz a los ojos y se forme una imagen en la retina. Esto estimula los bastones y conos (receptores sensoriales), lo que da como resultado la transmisión de impulsos hacía la corteza del cerebro.

Al pasar del aire al ojo, los rayos de luz son refractados (desviados) y desacelerados en caso de que entren oblicuamente. Los rayos de luz que entran perpendicularmente al ojo, como ocurre con los que llegan a su centro, no sufren refracción, pero sí son desacelerados. El grado de desviación de los rayos no perpendiculares depende del ángulo de incidencia de las ondas luminosas en el ojo y del índice de refracción de cada parte del ojo. Es decir, cada uno de los medios por los que pasan las ondas de luz provoca un grado distinto de desviación. La mayor parte de la refracción ocurre al pasar la luz por la córnea, debido a que hay una diferencia mayor entre el índice de refracción de aire y el de la interfase de la córnea que la que hay entre otros medios refractores del ojo. Por otro lado, cuando más convexa es una superficie, mayor es la desviación. También hay refracción al pasar los rayos de luz desde el humor acuoso hacia la superficie anterior al cristalino, y nuevamente en la superficie anterior de este al pasar los rayos hacia el menos denso humor vítreo. De este modo, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo desvían conjuntamente los rayos luminosos que entran, en grado y dirección que dependen de su respectiva densidad y curvatura.

Se dice que el ojo normal relajado es emétrope. Es decir, la refracción normal desvía la luz lo suficiente para dirigir los rayos a un foco limitado en la retina cuando la luz proviene de un objetivo localizado a 6 m o más de distancia; así, los rayos de luz son casi paralelos. Cuando el objetivo está a menos de 6 metros, los rayos luminosos que entran son divergentes de modo que es necesaria una acomodación a fin de enfocar la imagen en la retina. La imagen que se forma en la retina es invertida debido a que los rayos se cruzan al pasar por el ojo. La retina o túnica nerviosa del ojo tiene un punto ciego o disco óptico, que es por donde el nervio óptico entra en el ojo, no existiendo fotorreceptores en el mismo. La mácula es una mancha presente en un lado del disco óptico que parece ser más sensible a los detalles que el resto de la retina.

La luz debe pasar por diversas partes de la retina, que se verán con detalle más adelante, para llegar hasta los conos y bastones, cerca de la coroides y la esclerótica. La única capa más allá de los fotorreceptores, es la capa pigmentada que absorbe la luz no absorbida por los fotorreceptores, y de ese modo evita que se disperse. Ese epitelio pigmentado no tiene melonosomas en la zona de tapetum lucidum, de tal manera que la luz llega al tapetum, se refleja y regresa a través de los fotorreceptores, lo cual puede mejorar la capacidad visual en condiciones de baja intensidad luminosa. Una vez que los fotorreceptores son estimulados, los impulsos que se generan viajan y regresan por las capas de células retinianas (hacia el humor vítreo), y finalmente hacia el interior del nervio óptico por sinapsis adecuadas.

Formación de imágenes

Si se reducen los diversos elementos refractantes del ojo a una única curva teórica refractante en la superficie de la córnea, se formará sobre la retina una imagen opuesta e invertida. Si la imagen no se forma en el plano de los receptores retinianos, como ocurre a veces, existe entonces "error visual o error refractario", según que la imagen caiga por delante o por detrás de la retina. Así, en la hipermetropía, los rayos de luz procedente del objeto quedan enfocados por detrás de la retina, hecho ocasionado como consecuencia de poseer un globo ocular corto o un cristalino muy débil. En la miopía, los rayos de luz procedente del objeto quedan enfocados por delante de la retina, debido a que se presenta un globo ocular largo o un cristalino muy débil. Finalmente el astigmatismo se presenta por una alteración en la curvatura anterior de la córnea (figura 9.3). Cualquiera que sea el lado en el que se forma la imagen, la retina solo recibe una impresión borrosa de la misma.

Tales errores existen en los animales lo mismo que en el hombre, de hecho los caballos, cuando alcanzan la madurez, proporciona un ejemplo fácilmente observable. Muchos animales domésticos están más sujetos a estas condiciones que los animales salvajes; si así no fuese, estos últimos tendrían quizá menos posibilidades de supervivencia.

Acomodación ocular

La acomodación es un proceso por el cual el ojo cambia su distancia focal, primariamente mediante cambios en la forma del cristalino y en parte por un desplazamiento en la posición del mismo.

El cristalino es una lente biconvexa blanda; su importancia consiste en que puede modificarse

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

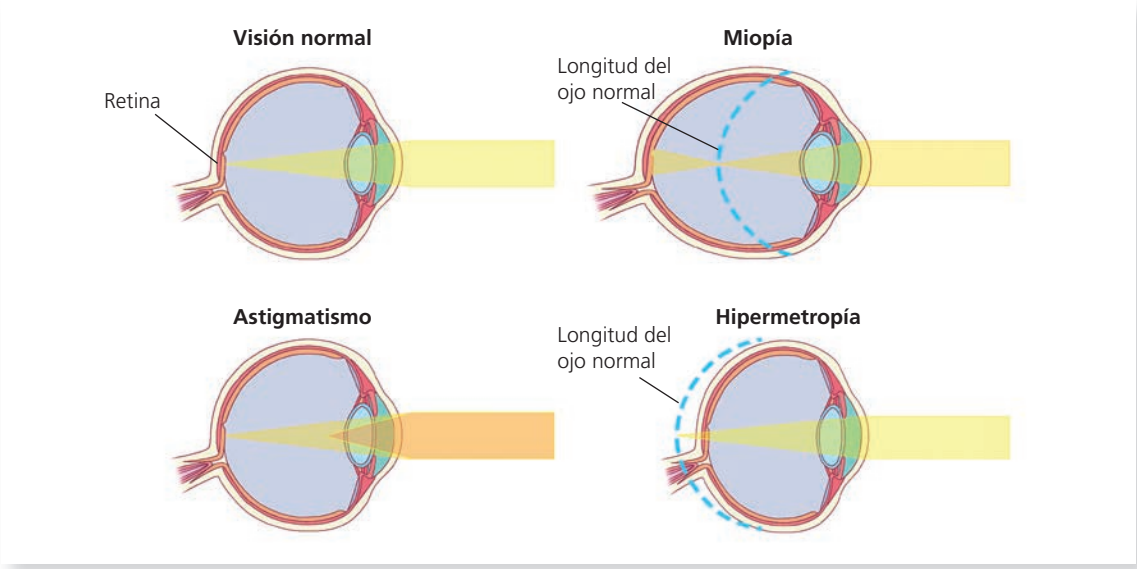


Figura 9.3 Curso de los principales rayos luminosos en el interior del ojo para formar una imagen con visión normal, miopía, astigmatismo e hipermetropía.

su poder de refracción, lo que hace posible que se forme una imagen enfocada en la retina. Este mecanismo de acomodación consiste en la modificación activa de la curvatura del cristalino por la contracción de los músculos ciliares.

Normalmente, el cristalino está formado por una fuerte cápsula elástica de fibras de tipo proteínico pero transparente. Cuando el cristalino se halla relajado, sin tensión bajo la cápsula, adopta una forma esférica por la elasticidad de la cápsula que lo rodea. Sin embargo, hay un gran número de ligamentos que se fijan radialmente alrededor de la lente y tiran de los bordes de la misma hacia el borde de la coroides. Estos ligamentos se hallan constantemente en tensión por la tracción elástica de sus fijaciones en la coroides, lo que hace que el cristalino se conserve relativamente plano en condiciones de reposo del ojo (visión lejana).

Al contraerse los músculos ciliares para enfocar un objeto cercano, disminuye la tensión de estos ligamentos zonulares sobre el cristalino y, por tanto, se abomba, aumentando el poder de refracción.

Así, la acomodación supone la contracción del músculo ciliar y la visión de objetos cercanos o próximos, y la relajación del músculo ciliar implica la posibilidad de la visión de objetos lejanos (figura 9.4). En definitiva al aumentar el poder refringente, el ojo puede enfocar objetos más cercanos que un ojo que tenga menos poder de refracción. Cuando un objeto se acerca hacia los ojos, el cristalino se abomba para aumentar su poder de refracción y así enfocar correctamente el objeto (figura 9.5).

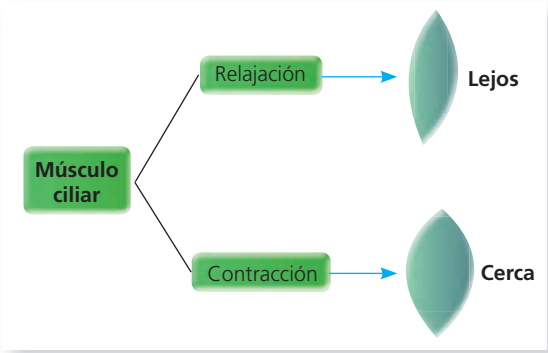


Figura 9.4 En la acomodación ocular, el músculo ciliar se relaja o se contrae dependiendo de si el objeto está lejos o cerca.

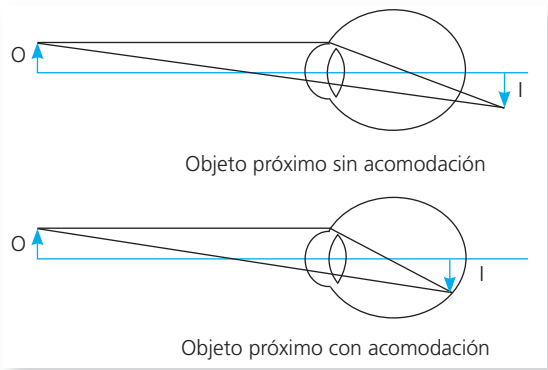


Figura 9.5 Formación de una imagen (I) de un objeto (O) próximo en el ojo con y sin acomodación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

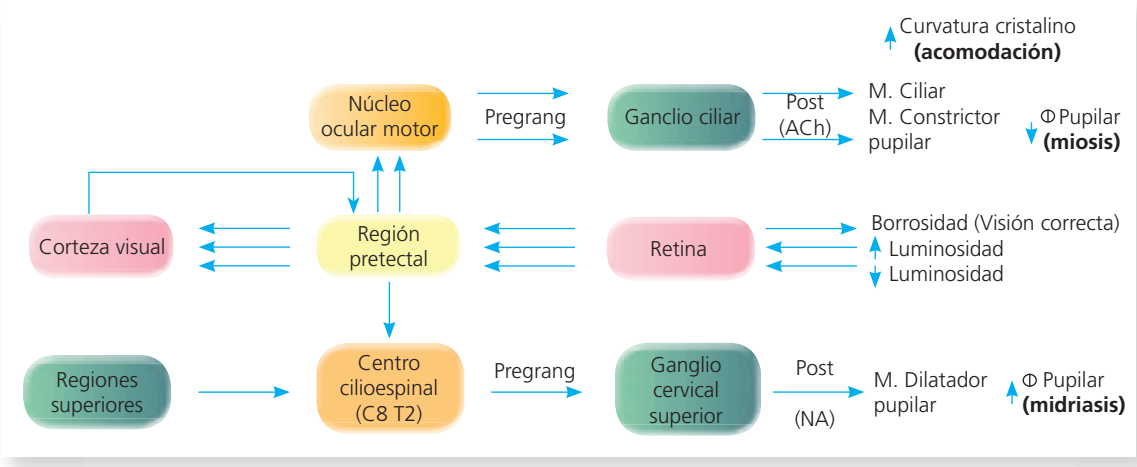


Figura 9.6 Esquema de los mecanismos reflejos que regulan el proceso de acomodación y el diámetro pupilar. ACh: acetílcolina; NA: noradrenalina.

La acomodación del cristalino es un mecanismo reflejo, el cual se indica por la percepción de imágenes borrosas procedentes de la retina. Interviene la corteza visual en relación con zonas de la región pretectal de la vía visual, desde donde se llega al núcleo de Edinger-Westphal del tercer par craneal. A partir de aquí, salen fibras ganglionares colinérgicas (parasimpáticas) que establecen sinapsis con el ganglio ciliar situado por detrás del ojo y cuyos axones posganglionares colinérgicos inervan los músculos ciliares, aumentando la curvatura del cristalino (figura 9.6).

Relacionado con el mecanismo de la acomodación, se define como punto remoto del ojo la mínima distancia a partir de la cual el ojo no necesita acomodación, que suele ser unos 6 metros; objetos situados más próximos se proyectan detrás de la retina, por lo que se requiere acomodación. Se define como punto próximo la distancia mínima requerida para que el objeto pueda ser observado con nitidez; se corresponde con el máximo de la acomodación y en el ojo joven es de unos 7 cm, aumentando con la edad. Este aumento del punto próximo con la edad se debe principalmente al endurecimiento del cristalino, que va perdiendo elasticidad y, como consecuencia, el grado de curvatura del mismo. Así, la capacidad del cristalino para adoptar forma esférica disminuye de forma progresiva, y en el hombre es a partir de los 40-50 años cuando se hace difícil la lectura y el trabajo a corta distancia. A esta diferencia en la acomodación del cristalino se llama presbiopía y puede corregirse con lentes bifocales convexas, aunque esto depende de las características físicas de cada individuo.

Existe una capacidad muy limitada para la acomodación en los animales domésticos, exceptuando quizás al gato. El caballo es un animal que puede citarse a este respecto como poseedor de un ojo especialmente diseñado para aumentar su natural facial de acomodación de una forma interesante (figura 9.7). El caballo puede enfocar los objetos sin cambiar la forma del cristalino, debido a su llamada retina en rampa, en la cual la parte posterior del ojo se encuentra aplanada de tal manera que al cambiar de ángulo los rayos de luz que penetran en el ojo, se modifica el foco en la retina.

También con la edad, el cristalino se va haciendo gradualmente más denso, y su elasticidad y variabilidad de curvatura desaparecen finalmente, con

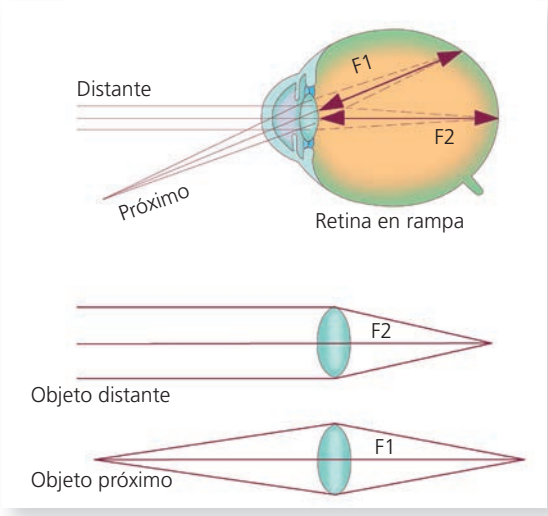


Figura 9.7 Retina en rampa del caballo. La longitud focal es mayor para mirar hacia abajo (F1) que para mirar según el eje del ojo (F2). Esto indica que objetos más próximos y más bajos quedan dentro del foco sin necesidad de acomodación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la consiguiente pérdida de acomodación. Ninguno de los animales domésticos puede compararse con el hombre en cuanto a la gama de posibles cambios en la curvatura del cristalino; con frecuencia, las fibras del músculo ciliar utilizada para este fin están utilizada muy poco desarrolladas; también pierden parte de su potencial a media que tienen lugar en el propio cristalino los cambios que conlleva la edad.

Es posible que en todas las etapas de la vida, hasta los 50 años, el hombre tenga 10 o 15 veces el poder de acomodación de los mamíferos inferiores de la correspondiente edad física. En los animales inferiores ese poder no suele ser de mucha utilidad. En el perro la irregularidad de desarrollo aparece incluso entre las distintas razas; este animal utiliza probablemente el olfato y la observación del movimiento de pequeños objetos próximos para orientarse.

El gato puede estar mejor dotado de acomodación que otros animales domésticos, pero aun así no cubre una gama amplia, ya que también en él están probablemente desarrolladas las fibras musculares correspondientes. En el caballo, la limitada acomodación se completa de la forma anteriormente descrita. El músculo ciliar del ganado vacuno está muy pobremente desarrollado, especialmente el esfínter. Lo mismo puede decirse de la oveja, del cerdo, la cabra y el conejo.

El conejo tiene quizás la mitad de gama focal del gato, aunque es muy posible que ello esté compensado por repleción sanguínea de las protuberancias ciliares, con lo que puede cambiar ligeramente la posición del cristalino y, por tanto, su plano focal. Esto acorta a su vez la distancia a la que puede enfocarse un objeto desde el ojo. De hecho, se ha observado que existe una variación en la acomodación con cambios en el flujo sanguíneo después de la simpatectomía cervical superior, aunque la estimulación del nervio simpático, vía los largos nervios ciliares, parecen producir la curvatura del cristalino por relación del músculo ciliar. Ambos mecanismos aparecen en algunos animales.

Visión binocular

El campo visual de cada ojo es la porción del mundo exterior visible para ese ojo. Como cada ojo se halla separado por lo menos 5 cm uno del otro, las imágenes en las dos retinas son diferentes; a esto se llama visión binocular.

Sin embargo, a pesar de que se proyectan dos imágenes distintas en cada retina, se percibe una imagen única del objeto que se perfila y se enfoca en la retina. Con otras palabras, los impulsos que se originan en las dos retinas por los rayos luminosos de un objeto se integran a nivel cortical en una sola imagen. Esto es lo que se conoce como fusión binocular, que se basa en la existencia de puntos correspondientes (son los puntos de la retina sobre los cuales debe caer la imagen de un objeto para que sea visto como visión binocular) en las dos retinas funcionalmente asociadas (las fóveas y puntos retinados equidistantes de la fóvea de la retina nasal y temporal, respectivamente, de ambos ojos). Así, un objeto enfocado proporciona una imagen única. Si un ojo está desalineado mientras se observa fijamente un objeto, en el centro del campo visual resulta una visión doble (diploidía). Evidentemente, la visión binocular proporciona una mayor capacidad para juzgar la distancia relativa, así como una mayor capacidad de profundidad que si solo se tuviera un ojo.

Esta visión binocular sufre adaptaciones según los animales. Así, los animales cazadores tienen los ojos frontales, lo que les facilita el conocimiento de la distancia a que se encuentra la presa. En cambio, los animales que no son cazadores suelen tener los ojos a los lados de la cabeza disponiendo de un campo visual amplio. Por tanto, en todos los animales domésticos, aun si sus ojos están situados lateralmente, existe un área en la que se superponen centralmente los campos visuales. En el gato y en algunos perro, una parte muy grande de cada uno de los campos, se superpone (figura 9.8); en el

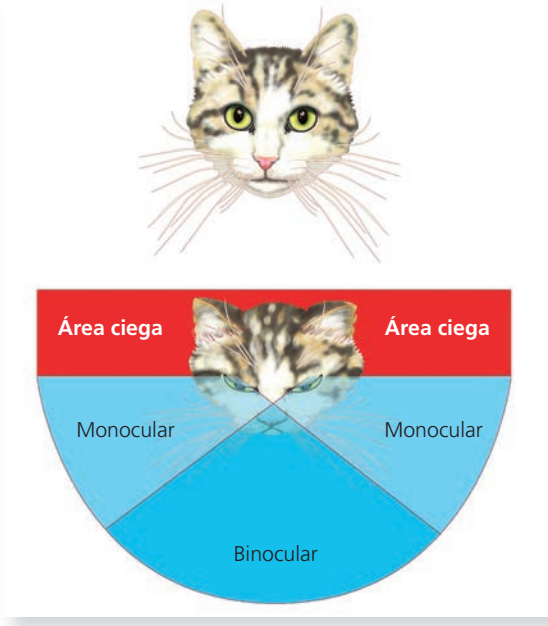


Figura 9.8 Campo visual en el gato, con una gran área binocular debido a la posición frontal de los ojos en la cabeza.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

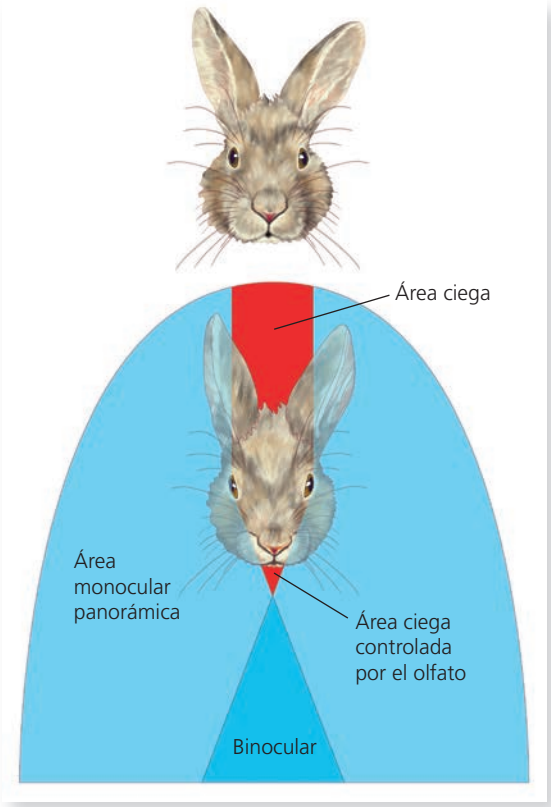


Figura 9.9 Campo visual en el conejo, con una pequeña área binocular pero con una gran visión panorámica resultante de la posición lateral de los ojos en la cabeza.

conejo, solo se superpone una pequeña área nasal de cada campo (figura 9.9). Como es lógico, donde estas dos áreas se solapan, la impresiones de la imágenes han de superponerse perfectamente en la corteza cerebral; en el caso contrario, existiría visión doble con la consiguiente confusión.

Esta área de imagen superpuesta que forma una zona de visión binocular simultánea está muy estrechamente relaciona con la percepción de la profundidad y el sentido de la posición. El mayor tamaño de las áreas de visión binocular en el gato y el perro es lo que les da capacidad para saltar con seguridad sobre una presa que se mueve con rapidez. La situación más abierta de los ojos de los herbívoros los capacita para gozar de un campo de visión mucho más amplio, e incluso para extender la vista alrededor de ellos con ligeros movimientos de la cabeza. Lo que está inmediatamente por detrás de sus cuartos traseros es lo único que queda fuera de su campo visual. El conejo tiene incluso un pequeño campo binocular por detrás de él cuando eleva su cabeza.

Por tanto, la posición de los ojos en la cabeza está muy relacionada con los hábitos vitales del animal y con los factores ambientales. Está también relacionada en algunos animales con la eficacia del sentido del olfato. Los animales con los ojos a los lados de la cabeza y con largos hocicos, suelen detectar mejor los olores, mientras que los ojos colocados frontalmente y con hocicos más cortos dependen más de la visión que del olfato para sus cacerías. Existen por supuesto excepciones, pero lo anterior puede aceptarse como razonablemente representativo de la mayoría de los mamíferos.

Otro factor implicado en el campo de visión asequible a un animal, junto a la posición de los ojos de la cabeza, es la prominencia de los ojos. Deberá notarse que muchos animales con ojos situados lateralmente, los tienen también prominentes, mientras que el gato y otros tipos de predadores similares no presentan el mismo grado de prominencia y, por otra parte, tienen hocicos menos obstructivos.

Abertura pupilar

La función principal del iris estriba en aumentar la cantidad de luz que entra en el ojo en la oscuridad y disminuir la que penetra cuando la luminosidad es intensa. Esto se consigue porque el iris contiene unas fibras musculares lisas capaces de modificar el diámetro de la pupila (1,5 a 8 mm); por consiguiente, la cantidad de luz que entra en el ojo pude aumentar unas 30 veces, ya que la cantidad de luz que penetra en el mismo es proporcional al área de la pupila y más exactamente al cuadro del diámetro de la pupila. A la disminución del diámetro pupilar se la llama miosis y al aumento midriasis (figura 9.10).

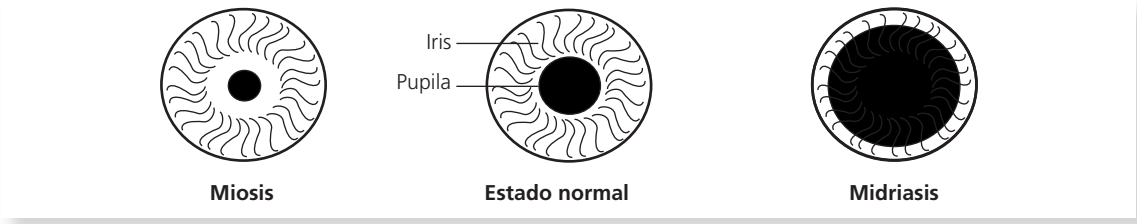


Figura 9.10 Disminución del tamaño pupilar durante la miosis y aumento del tamaño pupilar en la midriasis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El tamaño de la pupila depende de dos clases de músculos lisos: uno, el constrictor, está formado por fibras circulares que circunscriben la pupila de la manera de un esfínter, mecanismo inervado por la porción parasimpática del nervio motor ocular (colinérgico). Estas fibras circulares y con gran capacidad de acortamiento, disminuyen el tamaño de la pupila al ser estimuladas por el reflejo que resulta de un exceso de luz. El otro músculo, el dilatador, está constituido por fibras radiales, inervadas por los nervios simpáticos del ganglio cervical craneal, del tronco simpático cervical por la vía del plexo carotideo (adrenérgico). La pupila se dilata por un mecanismo reflejo para que la intensidad de la luz disminuya por contracción de las fibras del músculo radial.

Así, cuando la luz choca con la retina, los impulsos nerviosos resultantes siguen por los nervios ópticos hasta los núcleos pretectales. A partir de aquí, bien por vías parasimpática o simpática provocan miosis o midriasis dependiendo del grado de luminosidad. Además de esto, la abertura pupilar también interviene en el grado de enfoque del ojo, ya que cuanto mayor es el diámetro pupilar, menor es la profundidad del campo, y por tanto, más fácil es que con pequeños desplazamientos del objeto se desenfoquen las imágenes en la retina. Así, la pupila está dilatada para enfocar un punto lejano y tiende a ser de diámetro mínimo para el punto próximo, ya que la visión cercana requiere una mayor nitidez.

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA RETINA

La retina de vertebrados está constituida por diez capas, existiendo al menos cinco tipos de células funcionales que intervienen en la transmisión y recepción del impulso nervioso (figura 9.11):

1) *Capa pigmentada*, constituida por un epitelio pigmentario que es adyacente a la coroides por un lado y a los fotorreceptores por el otro. Las

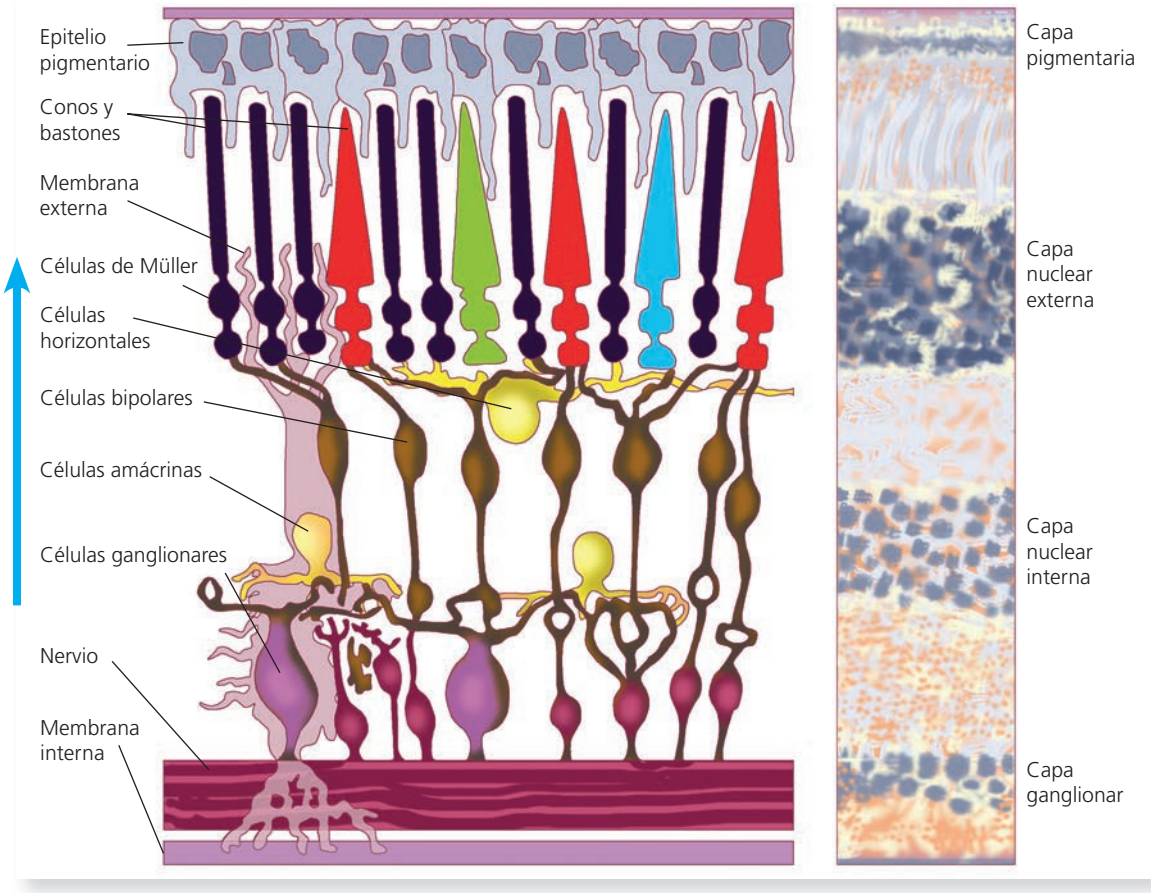


Figura 9.11 Ilustración esquemática de la retina en la que se muestran los tipos de células nerviosas. La flecha grande de la izquierda indica la entrada de la luz en la retina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

células de esta capa no son de origen neural y poseen dos funciones: en primer lugar, una función nutritiva y metabólica, sirviendo de intermediario entre los vasos coroideos y los fotorreceptores. Además, esta capa almacena grandes cantidades de vitamina A, que, como más adelante se verá, es el precursor de los pigmentos fotosensibles. En segundo lugar, existen grandes cantidades de melanina, la cual absorbe el exceso de luz y evita la retrorreflexión, ya que sin ella los rayos se reflejarían en todas la direcciones y causarían iluminación difusa en la retina (piénsese en la dificultad visual de los albinos con la luz brillante, ya que esta capa está poco pigmentada).

2) *Capa fotorreceptora,* o de conos y bastones, que a su vez se divide en dos capas: a) la que posee los segmentos externos de los conos y bastones, y b) la que posee los segmentos internos de los fotorreceptores.

3) *Capa limitante externa,* formada por prolongaciones de células gliales de Müller que se encuentran en la capa seis.

4) *Capa nuclear externa,* contiene los somas de los fotorreceptores. Los de conos están en la mitad externa de esta capa y los de los bastones en la mitad interna.

5) *Capa plexiforme externa,* representa una zona de interacciones sináptica entre los fotorreceptores y las fibras nerviosas de las células horizontales.

6) *Capa nuclear interna,* posee los somas de diversas neuronas intercalares, entre las que se encuentran las neuronas horizontales, bipolares y amacrinas, y las células gliales de Müller.

7) *Capa plexiforme interna,* zona que representa interacciones sinápticas entre las fibras nerviosas de las células amacrinas y bipolares sobre las células ganglionares.

8) *Capa ganglionar,* posee los somas de las células ganglionares.

9) *Capa de fibras del nervio óptico,* posee los axones amielínicos de las células ganglionares que se dirigen hacia el punto ciego, lugar donde se mielinizan para constituir el nervio óptico.

10) *Capa limitante interna,* membrana que limita con el humor vítreo.

La luz atraviesa toda la estructura de la retina hasta los conos y bastones (es decir, desde la capa 10 hasta las células fotorreceptoras). En el polo posterior del ojo humano se encuentra la mácula lútea, zona amarillenta que marca la localización de la fóvea central, donde se acumulan los conos y que constituye la zona de máxima agudeza visual.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS FOTORRECEPTORAS: CONOS Y BASTONES

En la retina de la mayor parte de los vertebrados existen dos tipos de fotorreceptores, los conos y los bastones, que difieren morfológica y funcionalmente (figura 9.12). Los conos suelen ser más cortos y gruesos que los bastones, ambas son células alargadas sobre las que la luz incide siguiendo su eje longitudinal, y en ellas se distinguen:

a) Región basal, con el núcleo y la terminación axónica o cuerpo sináptico.

b) Un segmento interno con abundantes mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi.

c) Un segmento externo unido al interno por un estrecho cilio. Este segmento externo es cilíndrico en los bastones, mientras que en los conos es afilado. En este segmento se encuentran extraordinariamente desarrolladas una serie de invaginaciones membranosas de la membrana celular formando numerosos discos membranosos. En los conos y bastones, cada uno de estos discos son en realidad invaginaciones de la membrana celular, y lo mismo sucede en los bastones cerca de su base. Las puntas de los discos se separan de la membrana formando una pila ordenada de discos planos dentro de los conos y bastones. Estos discos se van degenerando continuamente en el extremo anterior de los conos y bastones, para volver a regenerarse rápidamente en la región inferior del segmento externo. La eliminación de los discos viejos en la retina se lleva a cabo por células fagocíticas presentes en el epitelio pigmentario. De hecho, existe una enfermedad denominada "retinitis pigmentaria" en la que aparece un defecto del proceso fagocítico, produciéndose acumulación de discos viejos entre la capa de fotorreceptores y la pigmentaria.

Los conos y bastones son fotosensibles debido a que contienen moléculas de pigmentos visuales sensibles a la luz. En el caso de los bastones, se trata de rodopsina, y en los conos es la yodopsina, prácticamente igual a la rodopsina espectral. Tanto la rodopsina como la yodopsina son proteínas conjugadas e incorporadas a las membranas de los discos en forma de proteínas transmembrana, y constituyen el 40 por 100 de la masa del segmento exterior.

Los bastones son más sensibles a la luz que los conos, y son funcionalmente más importantes para

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

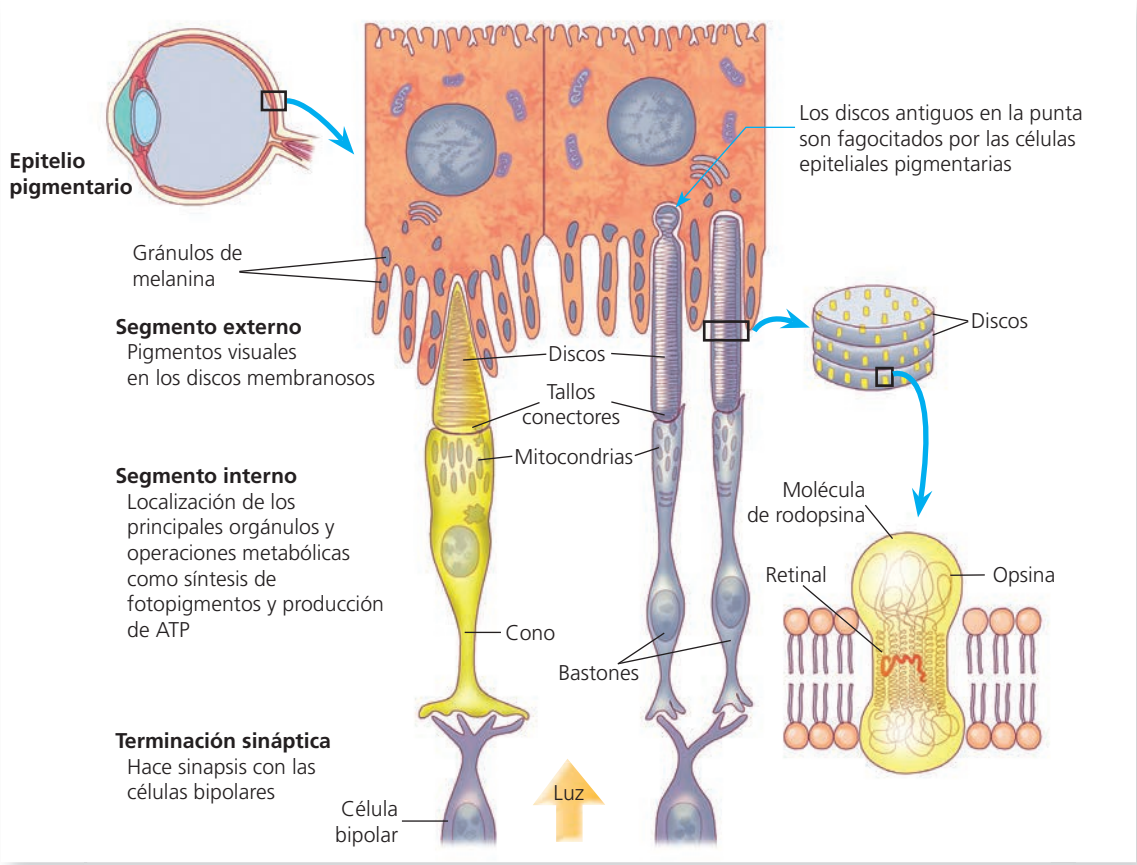


Figura 9.12 Características estructurales de los tipos de células fotorreceptoras (conos y bastones). La transducción de la luz ocurre en el segmento externo del fotorreceptor.

la percepción visual cuando la luz es de baja intensidad, como en el crepúsculo, durante la noche o al amanecer. Los conos no son tan sensibles a la luz como los bastones, y son funcionalmente más importantes cuando la intensidad luminosa es alta, como sucede durante el día. Los conos son también responsables de la visión del color en los animales que poseen ese poder de discriminación.

FOTOQUÍMICA DE LA VISIÓN

Tanto conos como bastones contienen productos químicos que se descomponen por la acción de la luz (bastones: rodopsina; conos: yodopsina). En esta sección se hablará sobre todo de la fotoquímica de la rodopsina, pero pueden aplicarse prácticamente los mismos principios a la fotoquímica de la yodopsina de los conos.

La rodopsina (pigmento visual más abundante en el reino animal) es una proteína intrínseca de la membrana de los discos de los bastones y tiene dos componentes:

a) Una opsina, del tipo escotopsina, que consta de una cadena polipeptídica de 348 aa formada por 7 α-hélices dispuestas verticalmente en la membrana y unidas por cortos fragmentos no helicoidales.

a) Un pigmento llamado retinal, posteriormente llamado 11-cis-retinal, que se encuentra en forma "cis", ya que es la única forma capaz de combinarse con la escotopsina y sintetiza la rodopsina. Este 11-cis-retinal es un aldehído de un carotenoides (vitamina A_1), unido a una α-hélice y alojado en el centro de la membrana rodeado por la escotopsina.

Cuando la energía luminosa es absorbida por la rodopsina (con un máximo de absorción en mamíferos entre 485 y 350 nm), se produce una isomerización o descomposición de la molécula (figura 9.13); esta descomposición se debe a que la fotoactivación de la rodopsina origina un cambio desde la forma cis-retinal a la trans-retinal, que presenta una estructura física diferente y debido a su orientación tridimensional ya no puede permanecer

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

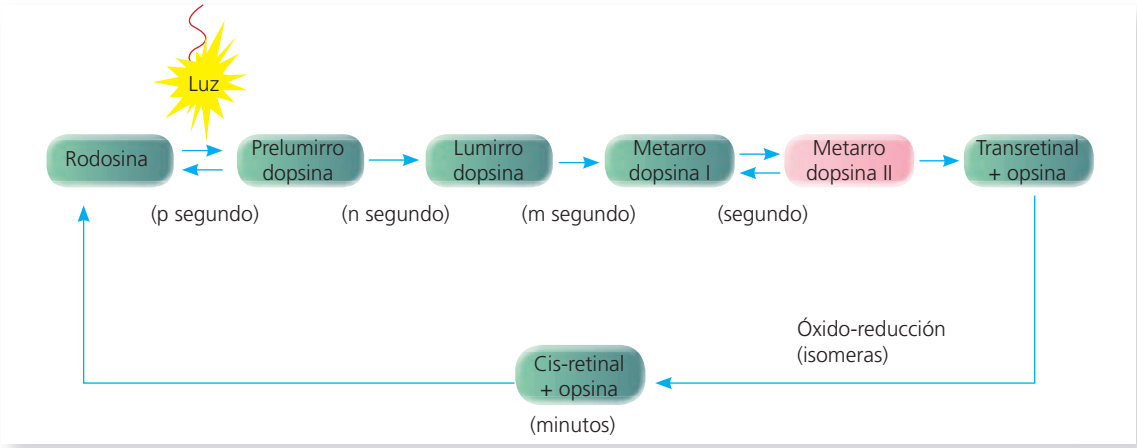


Figura 9.13 Fotoquímica de la visión: ciclo del pigmento visual. La metarrodopsina II se convierte en la rodopsina activa.

unida a la escotopsina, comenzando a separarse de ella. El producto inmediato es la prelumirrodopsina, que es una combinación parcialmente extinguida del trans-retinal y la escotopsina. Esta a su vez se desintegra en cuestión de microsegundos a metarrodopsina-1, que en un milisegundo pasa hasta metarrodopsina-2, rodopsina activa y, por último, en el plazo de segundos hasta los productos de la división completa: escotopsina y trans-retinal. Durante las primeras etapas, los bastones se excitan y transmiten señales al sistema nervioso central, como se verá más adelante.

Síntesis de la rodopsina

La síntesis de la rodopsina implica una reisomerización enzimática con gastos de energía, la cual consiste en la reconversión del trans-retinal en 11-cis-retinal, proceso catalizado por una isomerasa específica (figura 9.13). Una vez formado el 11-cis-retinal, se recombina rápidamente con la escotopsina para reconstituir la rodopsina.

El trans-retinal puede convertirse en 11-cis-retinal mediante la conversión del trans-retinal en trans-retinol (por deshidrogenación), que es una forma de vitamina A. Tras esto, el trans-retinol se va a transformar en 11-cis-retinal (por deshidrogenación) bajo la acción de la isomerasa. Por último 11-cis-retinol se convierte en 11-cis-retinal (por deshidrogenación) el cual se combina con la escotopsina y da la rodopsina. La vitamina A se encuentra en el citoplasma de bastones y en la capa pigmentaria. Por tanto, siempre hay vitamina A en condiciones normales para cuando se requiera formar más rodopsina.

En la oscuridad, todo el retinal está incorporado a la rodopsina, su concentración es casi nula y gran parte de la vitamina A del epitelio pigmentario es absorbida por los bastones, cuyo contenido en rodopsina será máximo y su sensibilidad también (adaptación a la oscuridad). Con iluminación continuada ocurre lo contrario: aumenta la vitamina A en el epitelio y disminuye la concentración de rodopsina en los bastones, lo que reduce la probabilidad de que la luz los excite (adaptación a la luz).

Cuando hay deficiencias graves de vitamina A, ocurre la ceguera nocturna, ya que no hay suficiente para formar el retinal. Esto se cura de inmediato con la administración intravenosa de vitamina A.

Mecanismo de excitación de los bastones cuando se descompone la rodopsina

La generación del potencial receptor en los bastones es totalmente diferente al de otros receptores sensoriales. La excitación del bastoncillo produce una negatividad aumentada, es decir, un estado de hiperpolarización. Así, el potencial receptor de los bastones es hiperpolarizante y evoluciona más lentamente en los bastones que en los conos. El mecanismo es el siguiente (figura 9.14): cuando un bastón se encuentra en la oscuridad y la rodopsina no está activa, las concentraciones de GMP cíclico en él son altas y ambos conjuntos de canales están abiertos. La entrada del ion sodio es mayor que la salida de K^+, de modo que el bastón permanece despolarizado hasta un potencial de membrana promedio de -40 mV, en lugar de los más habituales -70 mV. En este potencial de membrana menos negativo, existe una liberación tónica (continua) de neurotransmisor desde la porción sináptica del bastón en la célula bipolar adyacente (figura 9.14A).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

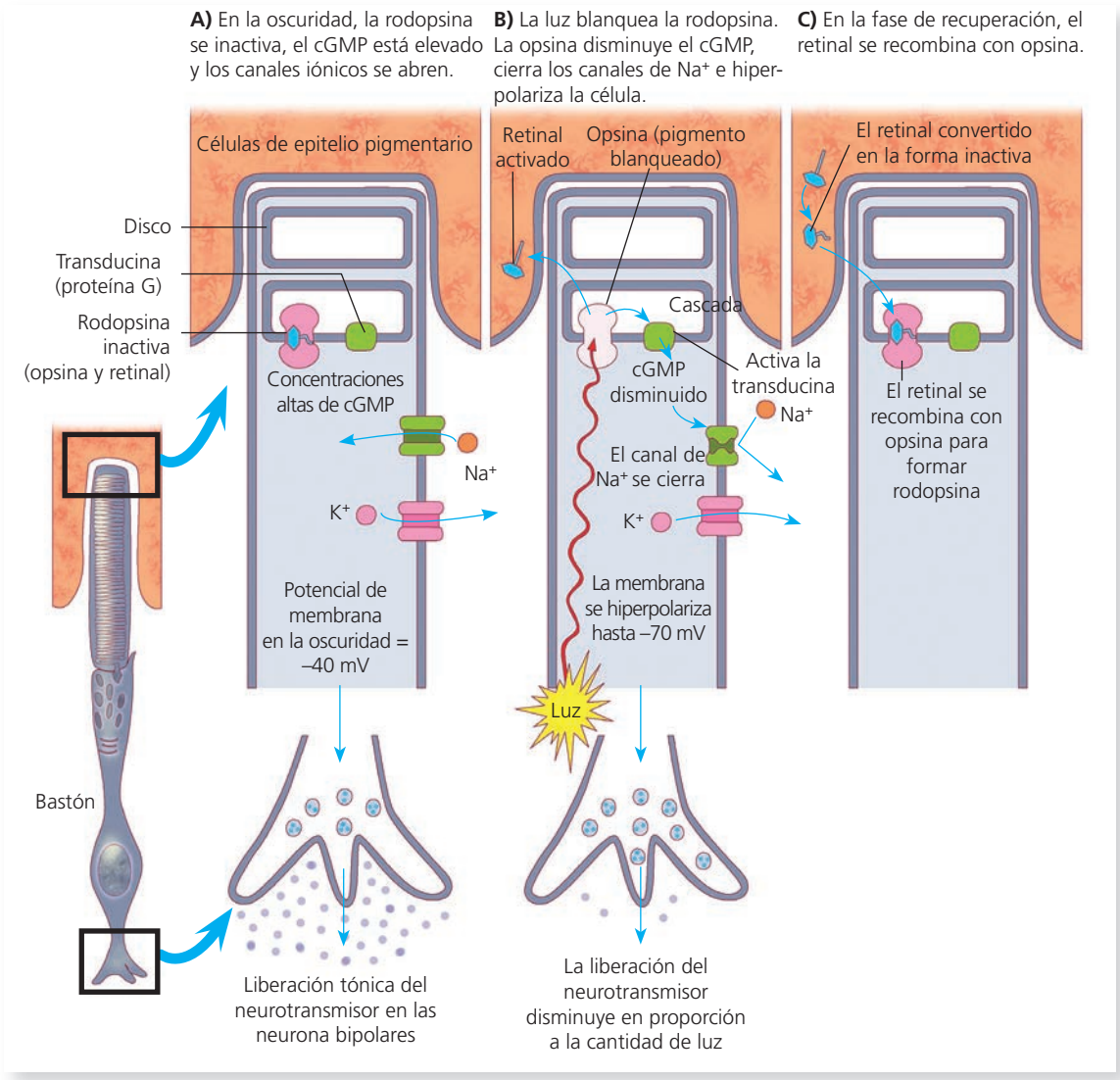


Figura 9.14 Fototransducción de los bastones.

Cuando la luz activa la rodopsina, se inicia una cascada de segundos mensajeros a través de la transducina (figura 9.14B), una molécula estrechamente relacionada con la gustdicina, la proteína G hallada en los receptores del gusto amargo. La cascada de segundo mensajero de la transducina disminuye la concentración de cGMP, lo que cierra los canales catiónicos. Como resultado, el influjo de Na^+ se hace más lento o se detiene. Una entrada menor de sodio y una salida continua de K^+ hace que el interior de la célula se hiperpolarice. Como consecuencia disminuye la liberación del neurotransmisor en las neuronas bipolares. La luz brillante cierra los canales de Na^+ y detiene toda la liberación del neurotransmisor. La luz más tenue produce una respuesta que es graduada en proporción a la intensidad de la luz.

Finalmente, en la fase de recuperación (figura 9.14C), el retinal se recombina con la opsina para formar rodopsina, haciendo que se vuelva a producir la liberación tónica del neurotransmisor sobre las neuronas bipolares y la apertura de los canales de Na^+ y K^+.

VISIÓN ESCOTÓPICA Y FOTÓPICA

Los bastones están situados periféricamente en la retina, e intervienen en la visión con luz escasa (visión escotópica) pues su umbral de excitación es extremadamente bajo (se sobrecargan y pierden la capacidad de emitir señales a plena luz del día debido a que resintetizan los pigmentos visuales a menor

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

velocidad que los conos), presentan una mayor convergencia sobre células ganglionares que los conos (en la retina humana existen 120 millones de bastones, 6 de conos y un millón de células ganglionares) y muestran un menor poder de resolución.

Los conos operan a niveles lumínicos elevados (mayor umbral), e intervienen en la visión a plena luz (fotópica) más rica en detalles espaciales y temporales y que permite la percepción del color. La distribución asimétrica de conos y bastones en la retina determina la agudeza visual relativa de sus distintas partes en la visión diurna (con formación de imágenes en la fóvea) y la nocturna.

Figura 9.15 Curva de adaptación a la oscuridad de los conos y bastones.

ADAPTACIÓN A LA LUZ Y A LA OSCURIDAD

Adaptación a la oscuridad: Cuando un individuo expuesto a la luz brillante pasa a la oscuridad, observa cómo de no ver apenas nada, va mejorando progresivamente su capacidad de visión hasta alcanzar un máximo de la misma a los 2 o 3 minutos siguientes. Esta adaptación a la oscuridad depende de: a) cambios pupilares; b) sustitución mediada por conos o la dependiente de bastones; c) cambios bioquímicos que aumentan la síntesis de pigmentos, sobre todo la rodopsina y su concentración, aumentándose así la sensibilidad a la luz, y cambios en la organización de los campos receptores retinianos (conjunto de células fotorreceptoras que son capaces de modificar la actividad de una célula ganglionar).

Se puede decir que en la adaptación a la oscuridad, además de la adaptación pupila y neuronal, los receptores visuales aumentan su concentración de rodopsina, incrementando así considerablemente su sensibilidad, de manera que al disminuir la cantidad de luz se excitan.

Otro aspecto relacionado con la adaptación a la oscuridad es lo que llamamos curva de adaptación a la oscuridad (figura 9.15). Esta curva presenta dos inflexiones: la primera se produce por la adaptación de los conos, que lo hacen más rápidamente que los bastones dada la básica diferencia en lo que se refiere a la rapidez para resintetizar los pigmentos. La segunda muestra cómo los bastones se adaptan más lentamente y su sensibilidad es mayor.

Adaptación a la luz: Ocurre cuando un individuo está largo tiempo expuesto a la luz intensa, o cuando se pasa de la oscuridad a la luz intensa. Además de los correspondientes cambios pupilares y neuronales, contrarios a los del fenómeno anterior, se produce un descenso en la concentración de pigmentos visuales, debido a que la mayor parte de la rodopsina se descompone, disminuyendo su sensibilidad a la luz considerablemente.

VISIÓN DE LOS COLORES

La capacidad de discriminar colores no está demasiado extendida en el reino animal. Se ha demostrado en varios órdenes de insectos, crustáceos, cefalópodos y en todos los grupos de vertebrados (en mamíferos solo en primates). Aún se discute de qué forma distinta experimentan la visión de los colores los mamíferos respecto al hombre; se sabe que sus retinas responden a las diferentes longitudes de onda de la luz con distintos tipos de respuesta, y se han adoptado cuidadosas medidas para asegurar que es solamente el color, y no el brillo o cualquier otra cualidad, lo que produce la respuesta a una particular longitud de onda. Como los conos son los receptores que median la visión del color, se sabe también que existen limitaciones a la experiencia del animal relacionadas con la población de conos de su retina.

Algunos mamíferos tienen retinas constituidas por bastones y, por tanto, o bien están desprovistos de la visión de los colores, o bien la experimentan por un mecanismo no identificado todavía. Otros tienen retinas constituidas casi completamente por conos, y aunque en este caso, a juzgar por la experiencia de los primates, ha de suponerse que gozan también de la visión del color, no existen pruebas concluyentes aparte de las respuestas electrofísicas a los estímulos cromáticos que pueden observarse y de un cierto número de test subjetivos que sugieren apreciación del color (y estas no son universalmente convincentes).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las capas de los mamíferos no están usualmente muy coloreadas y solo unos pocos recurren al color para hacer la corte, aunque todos utilizan formas sombreadas o irregulares con fines de protección. Esto puede ser debido a limitaciones en las propiedades pigmentarias de los pelos, o a una ausencia de la apreciación de los colores. Algunos peces, anfibios, aves y reptiles utilizan colores, incluso colores vivos, con fines de protección, reconocimiento y cortejo. Esto sugiere que los aprecian por lo que son. Tienen asimismo formas retinianas diferentes de las de los mamíferos, y receptores que hacen más fácil que puedan aceptarse para ello las teorías de la visión coloreada.

Mientras que en primates la visión del color opera dentro del espectro entre 420 y 760 nm, se sabe que las aves nocturnas presentan un rango mucho mayor. Las palomas son capaces de discriminar gran cantidad de longitudes de onda del ultravioleta, además del espectro invisible para el hombre. Puesto que las aves presentan un buen poder de discriminación dentro de un margen de espectro mayor que el hombre, estos animales deben de tener una mejor visión de los colores. La visión del color en mamíferos es prácticamente igual que en aquellos seres humanos que presentan una visión defectuosa de los colores. Así, se sabe que los perros y gatos tienen una visión del color muy parecida a las personas ciegas para el rojo-verde, o el azul-verde.

Existen tres tipos de conos o células responsables de la visión coloreada, cuyos pigmentos presentan máximos de absorción en la zona del azul (445 nm), verde (535 nm) y rojo (570 nm), colores que mezclados adecuadamente pueden dar lugar a cualquier color del espectro (son los llamados colores primarios); así, habría un pigmento sensible al azul, verde, y rojo.

Se han desarrollado varias teorías para explicar el fenómeno de la visión coloreada. La primera teoría fue propuesta por Young en 1806 y posteriormente por Helmholtz, y se considera la teoría tricromática de la visión. De acuerdo con esta teoría "la sensación de cualquier color depende de la proporción relativa de estimulación de los tres tipos de conos" (figura 9.16). Así, una luz con longitud de onda de 580 nm estimula los conos rojos en un 99 por 100, mientras que los conos verdes solo los estimula en un 42 por 100, y los azules no los estimula. En consecuencia, la relación de estimulación de los tres tipos de conos es 99:42:0; el sistema nervioso interpreta esta relación como sensación de color naranja. La luz azul con longitud de onda de 450 nm no estimula los conos rojos ni verdes y sí los azules con un valor del 97 por 100; esta proporción 00:97 nos daría el color azul. Otros ejemplos son 83:83:0 (amarillo) y 31:67:36 (verde). La estimulación a la vez de los conos verdes, rojos y azules da lugar a la sensación del color blanco. Esta teoría parece válida para explicar el fenómeno en los fotorrecepto-

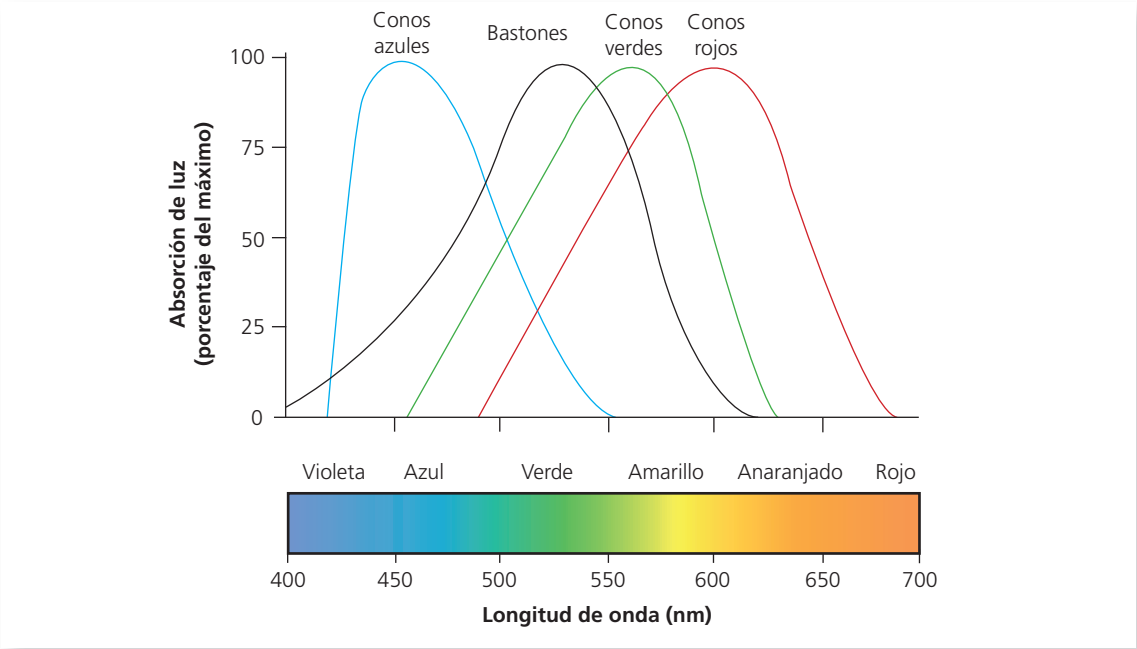


Figura 9.16 Absorción de la luz de los pigmentos visuales. Existen tres tipos de pigmento en los conos de los humanos, cada uno con un espectro de absorción característico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

res. Deficiencias en la síntesis de un determinado pigmento, o su ausencia, dan lugar a trastornos hereditarios en la visión de los colores (daltonismo).

Sin embargo, esta teoría no explica satisfactoriamente otros hechos experimentales que interpretan mejor partiendo de la teoría de los colores opuestos de Hering: los colores primarios (rojo, verde, amarillo y azul) además del blanco y negro, se emparejan por procesos antagónicos entre colores opuestos. El mecanismo es el siguiente: un tipo de cono de color excita la célula ganglionar por la vía excitadora directa, mientras que el cono de otro tipo de color inhibe la célula ganglionar. Esto hace, por ejemplo, que los rojos se exciten y los verdes se inhiban, y así se establece una relación de excitación e inhibición recíproca entre receptores opuestos.

VÍAS AFERENTES VISUALES

Los axones de las células ganglionares constituyen el nervio óptico, que lleva la información hasta el encéfalo (figura 9.17).

En aves y mamíferos, las fibras de cada hemirretina nasal se cruzan (decusación de las fibras) formando el quiasma óptico para reunirse después con las fibras de las hemirretinas temporales opuestas, las cuales siguen ipsilateralmente formando las cintillas ópticas o tractos ópticos: Las fibras de cada cintilla óptica hacen sinapsis en el núcleo geniculado lateral del tálamo y desde aquí las fibras genuculocalcarinas forman el fascículo o haz geniculocalcarino o radiación óptica hasta la corteza visual situada en la cisura calcarían del lóbulo occipital.

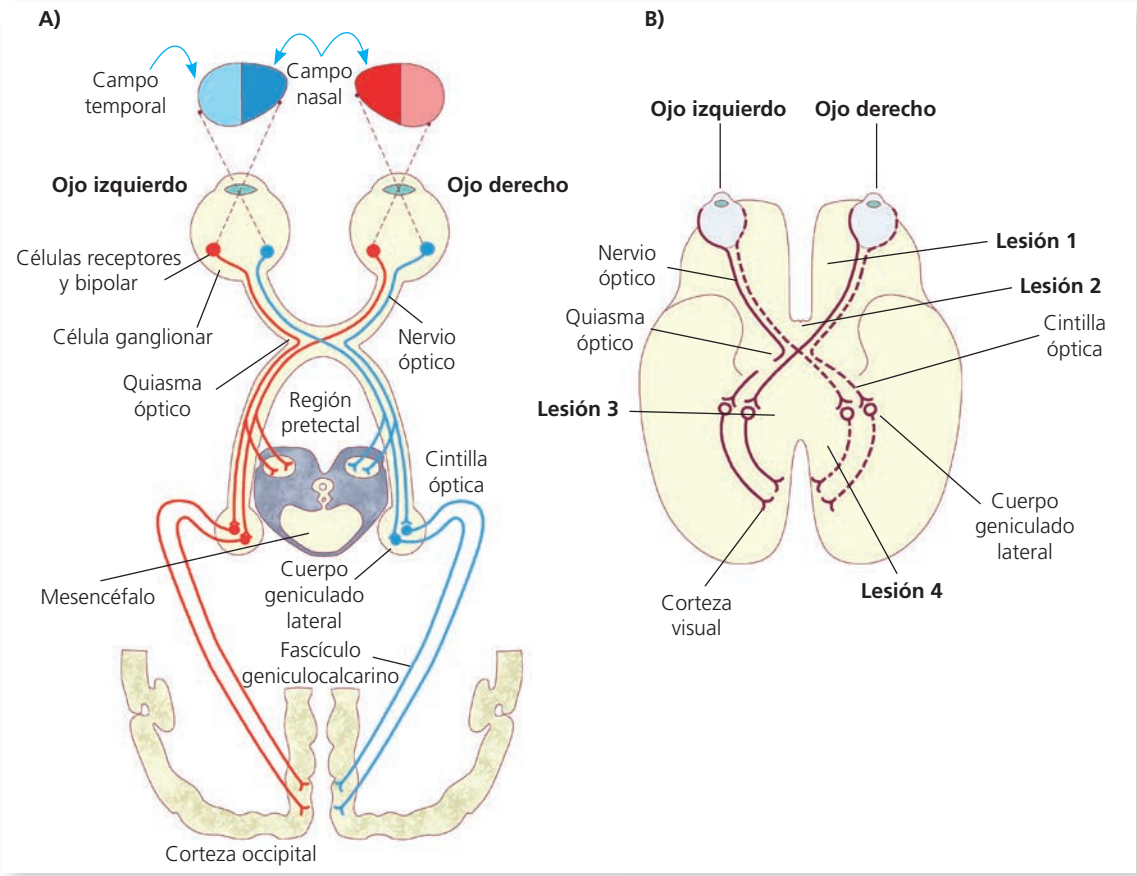


Figura 9.17 **A)** Vías aferentes visuales. **B)** Ejemplos de lesiones en las vías aferentes visuales: una lesión en el nervio óptico derecho (lesión 1 del mapa) causaría pérdida de visión del ojo derecho, igual que si mirara cerrando ese ojo. Una lesión en el quiasma óptico (lesión 2 del mapa) causaría una pérdida lateral o bilateral, es decir, la visión periférica, originando una "visión en túnel"; solo se pierde lo que se va por la hemirretinas nasales (campos visuales temporales). Una lesión en la cintilla óptica (lesión 3 del mapa) implicaría una pérdida de visión de todo lo que va por la hemirretina temporal del ojo izquierdo y hemirretina nasal del ojo derecho (es decir, se perdería el campo visual nasal de ojo izquierdo y el campo visual temporal del ojo derecho). Finalmente, una lesión occipital (lesión 4) causaría una pérdida de visión en el campo visual lateral izquierdo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En consecuencia, los campos visuales derechos de cada ojo (mitad izquierda de cada ojo), se proyectan en la corteza izquierda y a la inversa.

Además, las fibras visuales pasan colaterales hacia otras partes del cerebro a:

a) Núcleo supraquiasmático del hipotálamo, posiblemente para regular los ciclos circadianos.
b) Núcleos pretectales, que activan el reflejo sobre objetos importantes.
c) Colículos superiores, que regulan los movimientos simultáneos de ambos ojos.

El núcleo geniculado lateral está estructuralmente formado por seis capas nucleares. Las capas 1 (la más ventral), 4 y 6 reciben axones que cruzan el quiasma óptico desde la retina nasal al ojo opuesto, mientras que las capas 2, 3 y 5 reciben señales procedentes de la parte temporal de la retina ipsilateral. No se sabe por qué el núcleo geniculado lateral presenta esta estructuración de capas neuronales. Lo que sí se sabe es que las capas 1 y 2 (que constituyen el grupo magnocelular) se relacionan principalmente con la visión escotópica, mientras que las capas 3, 4, 5 y 6 (grupo parvo-celular) intervienen en la visión fotópica. El núcleo geniculado lateral introduce pocas variaciones en las señales visuales; hay correlaciones en las señales visuales; hay correlación espacial entre sus células y las ganglionares, lo que supone que se conserva la topografía. Tal vez lo más relevante es que se acentúa el contraste visual (cromático y claro-oscuro), lo que indica que siguen operando procesos de inhibición lateral.

Corteza visual en primates

La corteza visual se halla localizada en el lóbulo occipital. En ella se distinguen una corteza primaria (área 17 de Browman), que ocupa ambos labios de la cisura calcarina, y una corteza secundaria (área 18 de Browman); algunos autores también denominan corteza terciaria al área 19 de Browman, que se extiende concéntricamente hacia regiones anteriores.

Como ya se ha visto, la mitad derecha de cada retina se conecta con la corteza visual derecha y la mitad izquierda con la corteza visual izquierda. Por otro lado, la corteza visual presenta una organización retinotópica no proporcional en extensión. Así, la región de la fóvea presenta el máximo de representación cortical y se localiza en el polo más occipital. Esta se encuentra rodeada concéntricamente por regiones retinianas sucesivamente más alejadas, de modo que las partes más altas de la retina se localizan en las zonas superiores de la corteza visual y a la inversa.

Además de los procesos integradores retinianos se han descrito otros que tienen lugar en el núcleo geniculado lateral y en la propia corteza visual. En el núcleo geniculado lateral, primer recambio de las células ganglionares, existen una serie de neuronas que reciben la información de células ganglionares concretas. Se sabe que el núcleo geniculado lateral hay una organización espacial de modo que se conservan las relaciones espaciales entre distintas zonas retiniana. Es decir, existe una organización topográfica del campo visual. Así, los campos receptores descritos para las células ganglionares de la retina se mantienen también en el núcleo geniculado lateral. Los campos receptores retinianos tienen su correspondencia en los campos receptores corticales, los cuales son de distintas formas según el tipo de neurona que exciten, de modo que según el tipo de neurona cortical que se excite, las características de su respuesta son distintas.

Así, distinguimos tres tipos de neuronas:

a) Células simples, que no responden a puntos de luz, sino a líneas orientadas específicamente y ubicadas en una zona determinada de la retina. Por tanto, una célula de este tipo, solo responde cuando el estímulo tiene una orientación determinada.
b) Células complejas, también sensibles a líneas de orientación específica, pero menos exigentes en lo que se refiere a la orientación.
c) Células hipercomplejas, que son sensibles a siluetas o formas más complejas que se proyectan y mueven sobre la retina y cuya respuesta depende de la longitud de la línea. Las células hipercomplejas son más abundantes en la corteza visual secundaria, donde existe un alto nivel de integración y asociación de la señal visual. En cuanto a la integración de las señales de color en la corteza visual, se sabe poco. Parece ser que está relacionada con la corteza visual secundaria, y existen datos que permiten afirmar que la corteza visual procesa las señales de color de manera independiente a las señales luminosas de forma y movimiento.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Ames, A. III; Walseth, T.F.; Heyman, R.A.; Barad M.; Greeff, R.M. y Goldberg, N.D. "Light-induced increases in cGMP metabolic flux correspond with electrical responses of photoreceptors". *Journal of Biological Chemistry,* 261: 13034-13042, 1986.
- Baylor, D.A. "Photoreceptor signals and vision". *Invest. Ophthalmol Visual,* 28: 34-49,1987.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. (ed.). *Phisiology.* 2ª edición, 1988. St. Louis, C.V. Mosby, pág. 93-137.
- Cote, R.H.; Biernbaum, M.S.; Nicol, G.D. y Bownds, M.D. "Ligh-induce decreases in cGMP concentration procede changes in membrane permeability in frog rod photoreceptors". *Journal of Biological Chemistry.* 259: 9635-9641, 1984.
- Coulter, D.B. y Schmidt, G.M. "The eye and visión". En: *Dukes' Physiology of Domestic animal,* 10ª edición, 1984. Swenson, M.J. (ed.). Cornell University Press, London, págs. 728-741.
- Crouch, J.E. *Functional human anatomy.* 4ª edición, 1985. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Cunningham, J.G. "The visual system". En: *Text-book of veterinary physiology*. Saunders Company. London, págs. 102-111, 1992.
- Meyer, D.B. "The avian eye". En: *Avian physiology*. Ed. Sturkie, P.D. Spinger-Verlag. pág. 38-48, 1986.
- Olibrt, J.E.; Horlein, B.R.; Mayhew, I.G. (ed.) *Veterinary neurology.* 1987. W.B. Saunders, Philadelphia, pág.171-175.
- Pugh, E.N. y Lamb, T.D. "Cyclic GMP and calcium: the internal messengers of excitation and adaptation in vertebrate photoreceptors". *Visio. Res.,* 30(12): 1923-1948, 1990.
- Ruckebusch, L.P.; Phaneuf, R. y Dumlop, B.C. *Physiology of Small and large animals*. Docker, Filadelfia, pág. 336-337, 1989.
- Silverthon, D.U. *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. 4ª edición, 2008. Panamericana.
- Vander, A.J., Sherman, J.H. y Luciano, D.S. *Human physiology: the mechanisms of body function*. 4ª edición, 1985. New York, McGraw-Hill.
- Wassle, H., y Boycott, B.B. *Functional Architecture of the mammalian retina*. Physiological Reviews, 71(2): 447-480, 1991.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 10

Fisiología de la audición

José Antonio Pariente Llanos

Contenidos:

- **Características físicas del sonido.**
- **Anatomía funcional del oído de los mamíferos.**
- **Función auditiva del oído: fenómenos mecánicos y transmisión del sonido; fenómenos eléctricos: potenciales cocleares.**
- **Mecanismos nerviosos centrales de la audición.**
- **Localización y ecolocalización del sonido.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DEL SONIDO

El sonido es una onda mecánica sinusoidal producida por la vibración de un cuerpo, que se propaga en un medio elástico (sólido, líquido o gaseoso). La fuente sonora da lugar a que el medio sea cíclicamente comprimido y descomprimido, y esas fluctuaciones de presión se transmiten como ondas sonoras, constituyendo los diversos sonidos. La velocidad de propagación del sonido depende del medio en el que se propaga, aumentando con la temperatura y la altitud. Así, en el aire y a nivel del mar, la velocidad del sonido es de 343 m/s a 20 °C, mientras que en el agua es de unos 1.500 m/s a 25 °C, siendo mayor en el agua salada.

Un sonido puro viene definido por la frecuencia y la intensidad (figura 10.1). La frecuencia es el número de vibraciones (compresiones y descompresiones cíclicas) por unidad de tiempo y se expresa en hertzios (1 Hz = 1 ciclo por segundo). El campo tonal humano está comprendido entre 20 y 16.000 Hz, denominándose infrasonidos o ultrasonidos a las vibraciones de frecuencia inferior o superior, respectivamente, a las de ese margen. Como se representa en la figura 10.2, las ballenas, los delfines y, especialmente, los murciélagos son capaces de percibir ultrasonidos. En perros se utilizan silbatos "silenciosos", cuya frecuencia es tan alta que está por encima del límite audible para el oído humano pero sí puede ser escuchado por los perros.

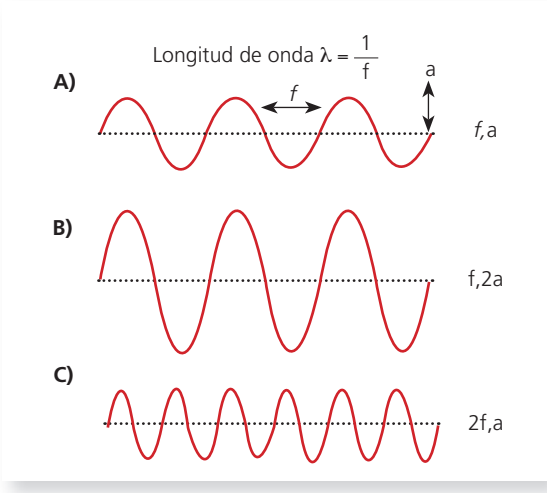


Figura 10.1 Características de las ondas sonoras. Los sonidos **A)** y **B)** son de la misma frecuencia, siendo el **B)** de una amplitud el doble que **A)**. **C)** representa un sonido de una frecuencia el doble que **B)** y de la misma amplitud que **A)**. f: frecuencia, a: amplitud, λ: longitud de onda.

La intensidad del sonido representa la energía que transporta la onda sonora y se expresa como variaciones de presión ($N/m^2/s$) o de energía (w/m^2). La intensidad del sonido es directamente proporcional a la densidad del medio, a la velocidad de propagación y al cuadrado de la amplitud y de la frecuencia sonora (para sonidos de igual frecuencia, la intensidad aumenta con la amplitud). La amplitud del sonido se define como el cambio de presión o de energía que va desde el pico de la onda sonora hasta su depresión máxima.

La fonorrecepción es un caso particular de mecanorrecepción, y estrictamente es la capacidad de detección de estímulos vibratorios que se interpretan como sonidos, de tal forma que los fonorreceptores son mecanorreceptores sensibles a los estímulos sonoros.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL OÍDO DE LOS MAMÍFEROS

En el oído de los mamíferos pueden distinguirse tres partes: oído externo, oído medio y oído interno (figura 10.3).

El oído externo está constituido por el pabellón auditivo (oreja) y el conducto auditivo externo. Su función consiste en recoger y conducir los sonidos hacia la parte interna del oído, así como proteger las frágiles estructuras del oído medio de cuerpos extraños o de variaciones térmicas y humedad. También contribuye a la localización espacial de la fuente sonora. La oreja está constituida por tres cartílagos: el auricular, es el más grande y con forma de concha para concentrar las ondas sonoras

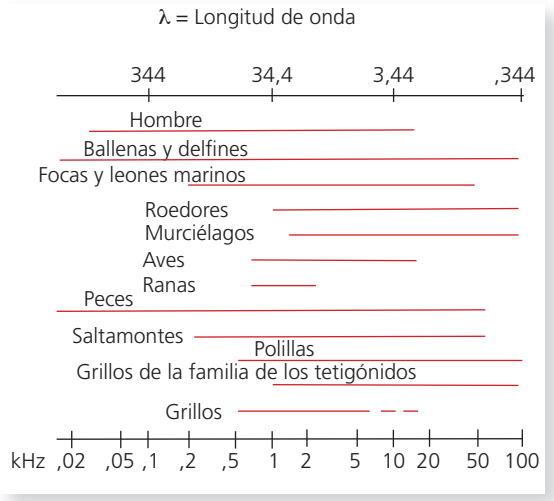


Figura 10.2 Rango de audición de distintos animales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

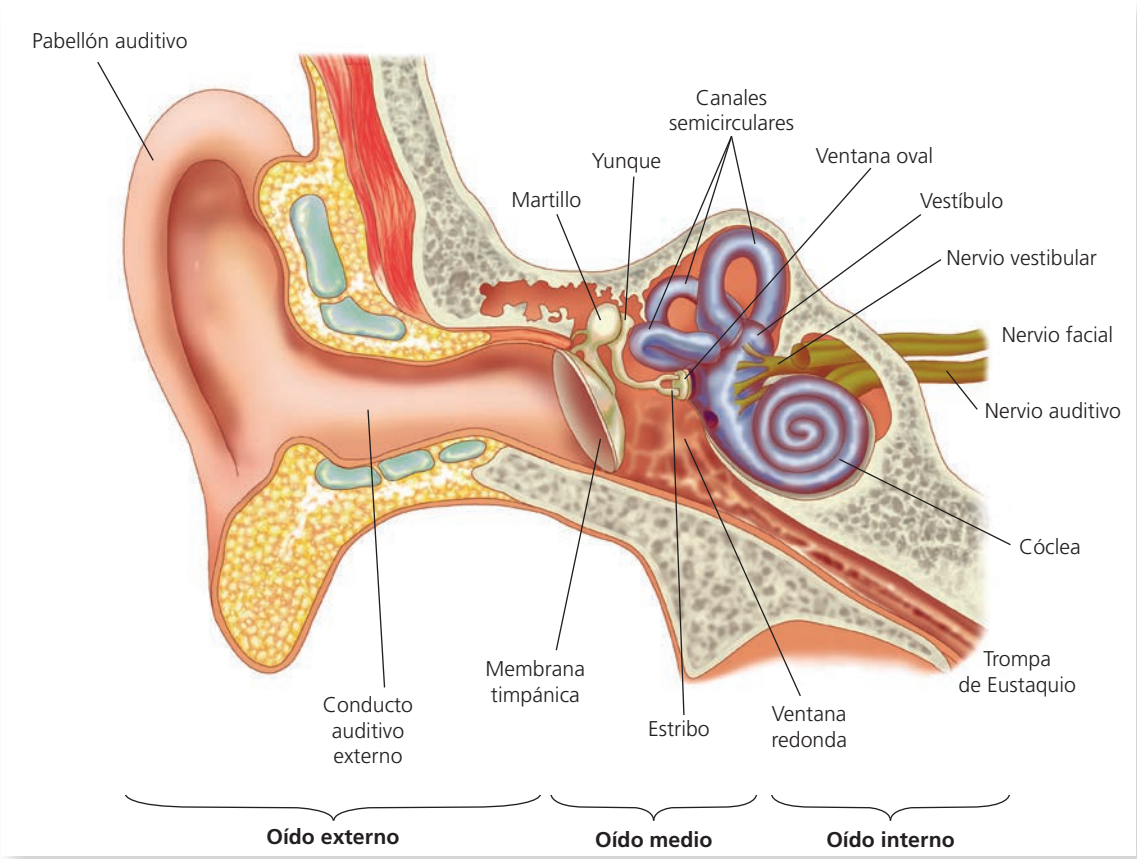


Figura 10.3 Esquema anatómico general del oído externo, medio e interno.

en el conducto auditivo externo; el cartílago escutiforme, con forma de escudo y que cumple una función similar a la de los huesos sesamoideos en el movimiento de algunos músculos de la oreja; y el cartílago anular, con forma de tubo, cuya finalidad es conectar el cartílago auricular con la porción ósea del conducto auditivo externo. Algunos animales pueden mover las orejas para recoger las ondas sonoras con más eficacia, y la forma natural de la oreja actúa para filtrar selectivamente determinadas frecuencias sonoras. En el caballo, la oreja puede orientarse en todas las direcciones, pudiendo girar en su eje longitudinal e inclinarla adelante, atrás y a los lados, para captar mejor el sonido y descubrir su dirección.

El oído medio se sitúa en la cavidad petrosa del hueso temporal denominada caja del tímpano, comunicada con el oído externo por la membrana del tímpano y con el oído interno mediante dos aberturas de pequeño tamaño denominadas ventana oval y redonda. Además se comunica con la faringe por las trompas auditivas de Eustaquio y las bolsas guturales, estas últimas presentes solo en equinos. En la caja del tímpano se encuentra una cadena de huesecillos u osículos articulados entre sí, el martillo, el yunque y el estribo, que conectan la membrana timpánica con la ventana oval. La membrana timpánica tiene forma cónica, con la concavidad hacia el oído externo, y está parcialmente unida al mango del martillo, cuya cabeza se articula con el yunque, este a su vez se articula con el estribo cuya base cierra casi completamente la ventana oval (figura 10.4). Los tres huesecillos se unen entre sí y a la caja del tímpano mediante ligamentos y por los músculos estriados tensor del tímpano (insertado en el martillo e inervado por la rama mandibular del trigémino) y el estapedio (se inserta en el estribo y lo inerva el nervio facial). Esto posibilita que la membrana del tímpano se mantenga siempre tensa, lo que permite que las vibraciones sonoras en cualquier porción de la membrana timpánica sean transmitidas al martillo, cosa que no ocurriría si no se encontrara tensa. La contracción de estos músculos reduce la transferencia de la vibración entre el tímpano y la ventana oval, lo que puede proteger al oído interno de los sonidos muy fuertes, desencadenando el denominado reflejo de atenuación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

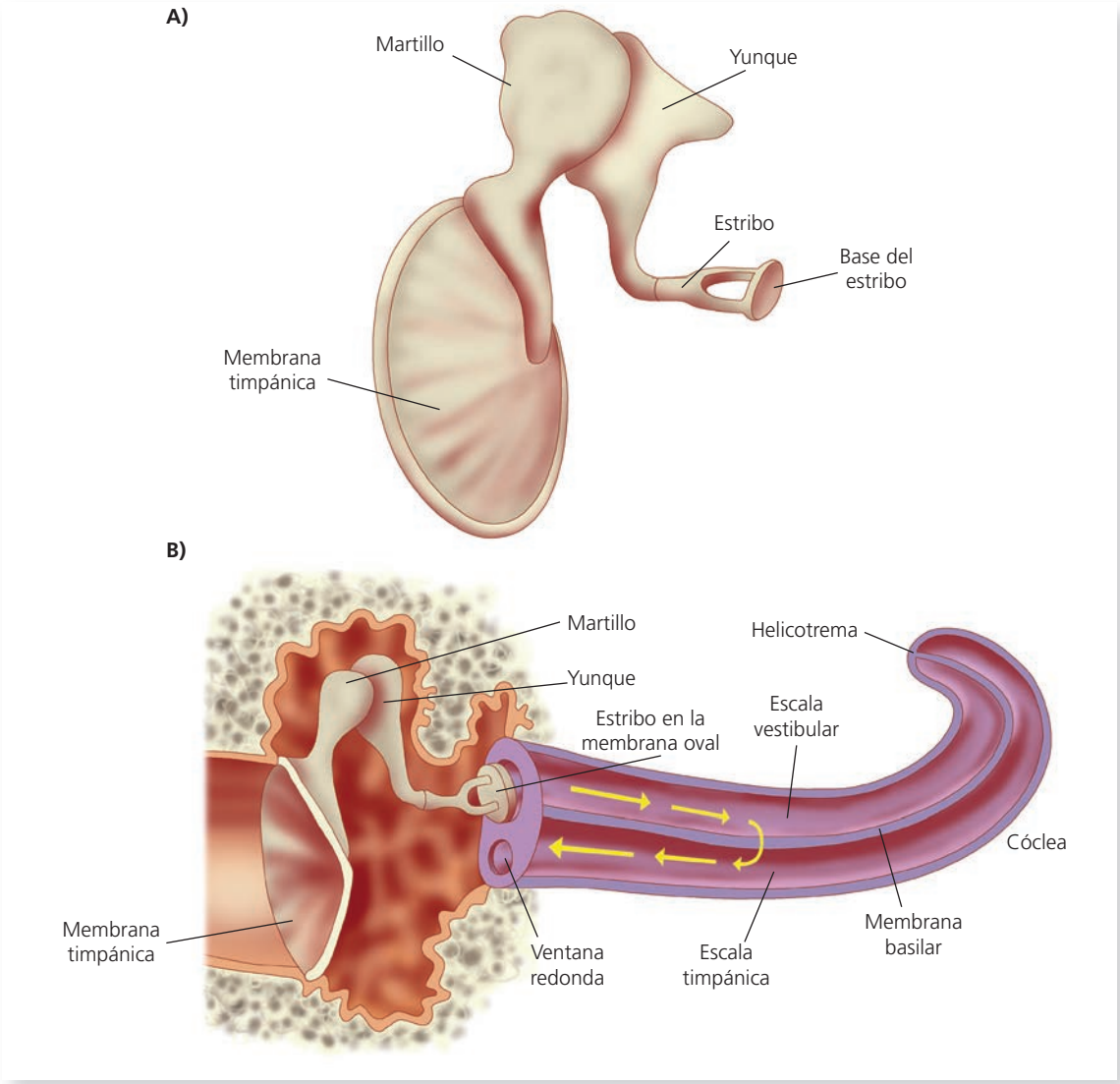


Figura 10.4 El oído medio y sus relaciones con la cóclea. **A)** Membrana timpánica, martillo, yunque y estribo. **B)** Relaciones de la cadena de huesecillos y la cóclea, la cual ha sido desenrollada para mostrar las relaciones entre sus tres canales.

El oído interno está constituido por una cavidad del hueso temporal y el laberinto óseo relleno de perilinfa (químicamente similar a los líquidos extracelulares), que contiene el laberinto membranoso, complejo sistema de tubos y canales rellenos de endolinfa (de una composición química similar a los líquidos intracelulares), el cual incluye el aparato vestibular y el canal coclear o caracol. Solo el canal coclear, rodeado de la porción correspondiente del laberinto óseo, forma parte de la estructura del oído interno. El caracol o cóclea es un sistema de tubos enrollados de pared ósea cerrado en su extrema final (helicotrema), que se enrolla a modo de concha de caracol en torno a un eje central de forma cónica, la columnela.

El corte transversal de dicho tubo indica que está divido en toda su longitud por dos paredes, la membrana vestibular o de Reissner y la membrana basilar, que delimitan tres canales o escalas: la vestibular (que se localiza dorsalmente), la coclear o media y la timpánica (que se localiza en posición ventral) (figura 10.5A). Solo el canal coclear contiene endolinfa; los otros dos más largos que el coclear se comunican por el helicotrema y están rellenos de perilinfa. El canal vestibular se comunica con el oído medio por la ventana oval, y el canal timpánico por la ventana redonda.

Sobre la membrana basilar, que separa el canal coclear del tímpano en toda su longitud, se encuentra el órgano de Corti, una compleja

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

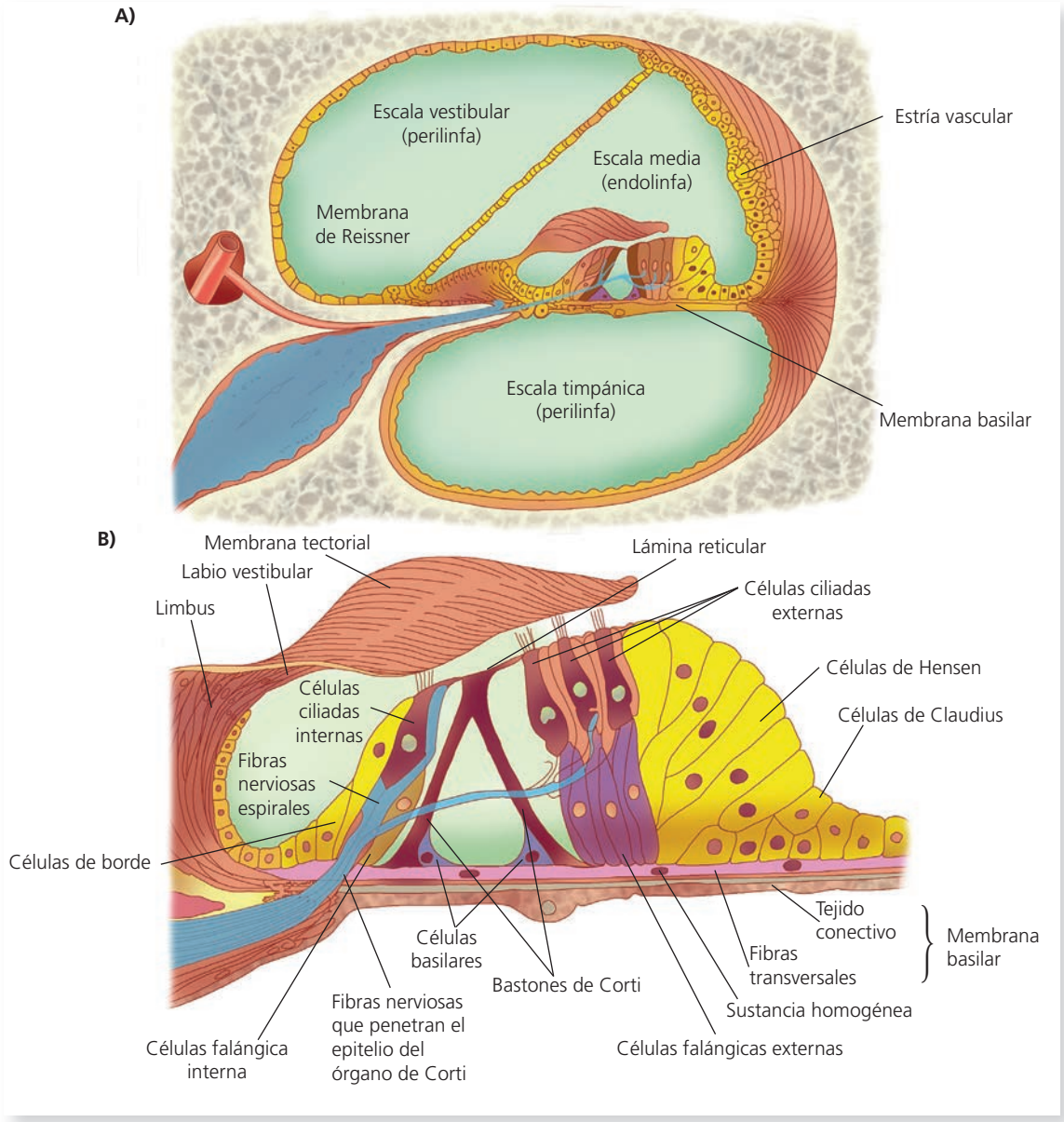


Figura 10.5 A) Corte transversal de la cóclea. El rectángulo punteado muestra la zona que se describe en la zona b. **B)** Órgano de Corti, que incluye las células ciliadas y las fibras nerviosas. Las células ciliadas poseen prolongaciones inmersas en la membrana tectorial. En este esquema se muestra una sola célula ciliada interna y tres células ciliadas externas, separadas por los bastones de Corti.

estructura que incluye elementos de sostén o pilares de Corti, y la lámina reticular, que contiene las células sensoriales ciliadas, cuya estimulación inicia los procesos que habrán de dar lugar a la sensación auditiva (figura 10.5B).

Las células ciliadas de Corti se sitúan a ambos lados de los pilares o bastones de Corti formando una fila longitudinal del lado interno (células ciliadas internas) y tres o cuatro filas por la parte externa (células ciliadas externas, siendo estas más numerosas). Estas células reposan sobre células de sostén y sus estereocilios (carecen de quinocilio) atraviesan la lámina reticular; al menos las más largas de las células externas están embebidas en la membrana tectorial, de consistencia gelatinosa, que se une por un delgado borde a la columnela y recubre todo el órgano de Corti.

Las fibras nerviosas que establecen sinapsis con las células ciliadas se corresponde con neuronas bipolares cuyos somas se encuentran en el ganglio espiral o de Corti, situado en la columnela. Los axones aferentes constituyen el nervio coclear que,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

junto con el vestibular, forman el VIII par craneal o vestibulococlear. De las 30.000 fibras del ganglio espiral, el 95 por 100 conectan con las células ciliadas internas, cada una de las cuales reciben terminaciones de muchas neuronas (inervación convergente), mientras que el 5 por 100 restantes lo hacen con las externas (divergencia en la inervación).

La pared externa del canal coclear, denominada estría vascular, es una región muy vascularizada y de gran actividad metabólica, e interviene en la formación de la endolinfa, líquido extracelular caracterizado por su elevada concentración de ion K^+.

FUNCIÓN AUDITIVA DEL OÍDO

Fenómenos mecánicos: transmisión del sonido

La membrana timpánica separa dos medios aéreos, la caja timpánica y el conducto auditivo externo, los cuales se mantienen a la misma presión gracias a la abertura de la trompa de Eustaquio durante los movimientos de deglución. Por otro lado, la ventana oval separa el aire de la caja timpánica del líquido perilinfático del oído interno (aquí las vibraciones acústicas deben transmitirse desde el aire a la perilinfa).

Las ondas sonoras que viajan por el oído externo llegan a la membrana timpánica y hacen que esta vibre con una frecuencia y amplitud iguales a las del sonido. Estas vibraciones se transmiten al sistema de huesecillos, de tal manera que las vibraciones se transmiten al martillo y este las transmite al yunque y después al estribo, y este transmite las vibraciones a través de la ventana oval hacia la perilinfa del oído interno.

Cuando las ondas sonoras se transmiten del aire al agua, más del 90 por 100 de la energía sonora es reflejada en la interfase de dos medios (aire-agua); es decir, gran parte del sonido que viaja desde el aire al agua se refleja en la superficie y muy poco penetraría en el medio acuoso (perilinfa). Esto es debido a que la impedancia acústica del agua es mayor que la del aire. La impedancia acústica es un parámetro acústico que describe las particulares propiedades conductoras del sonido en el medio a estudiar.

Tal pérdida de energía sonora ocurriría de no existir el oído medio, es decir, si la membrana timpánica estuviese en contacto directamente con los líquidos del oído interno. De esta manera, el oído medio provee una reducción en la desproporción de impedancias entre el medio aéreo del oído externo y la perilinfa del oído interno, proporcionando un emparejamiento de impedancias entre el oído externo e interno, de modo que sea posible la transmisión con poco decremento de la energía sonora. La cadena de huesecillos se comporta realmente como un transformador que aumenta las presiones transmitidas desde el tímpano a la ventana oval.

Hay dos razones importantes para que la cadena de huesecillos realice esta función:

1) La superficie de la membrana timpánica es mucho mayor que la de la ventana oval, de modo que un conjunto supone aumentar la presión de la onda sonora sobre la perilinfa con respecto a la originada en el tímpano. Como el líquido tiene mayor inercia que el aire, se comprende que se necesiten presiones mucho mayores para producir una misma vibración en la perilinfa. Es como si la energía sonora se concentrara en la ventana oval; por tanto, la fuerza por unidad de superficies es mayor.

2) La cadena de huesecillos se mueve como una palanca. La acción de esta palanca es tal que los movimientos de la base del estribo cubren menor distancia y por tanto, ejercen más fuerza que los movimientos del martillo ocasionados por la membrana timpánica. Este mecanismo también sirve para amplificar las presiones sonoras entre el tímpano y la membrana oval, ya que parte de la energía sonora no se pierde en causar grandes movimientos del estribo.

También es posible la transmisión de estímulos sonoros por conducción a través del hueso temporal, aunque, a no ser que el cuerpo vibrante se encuentre en contacto directo, carece de importancia. Esta es la vía por la que escuchamos nuestra propia voz y explica que no la reconozcamos al oírla en una grabación.

Ante sonidos de gran intensidad, presumiblemente lesivos, se desencadena el reflejo de atenuación, consistente en la contracción simultánea del músculo tensor del tímpano y el estapedio y el del sistema de huesecillos amortiguando la amplitud de movimientos de la ventana oval, aumentando la tensión de la membrana timpánica evitando así que vibre. Dicho reflejo proporciona protección y permite que el oído se adapte a los sonidos de diferentes intensidades.

En conclusión, el oído medio asegura la transmisión eficaz de las ondas sonoras desde el tímpano hasta la perilinfa del oído interno, lo que se lleva a cabo por la cadena de huesecillos a través de la ventana oval.

La energía de las ondas sonoras que alcanza la ventana oval se transmite a la perilinfa (líquido incompresible), lo que es posible gracias a que la ventana redonda permite el equilibrio de presiones

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

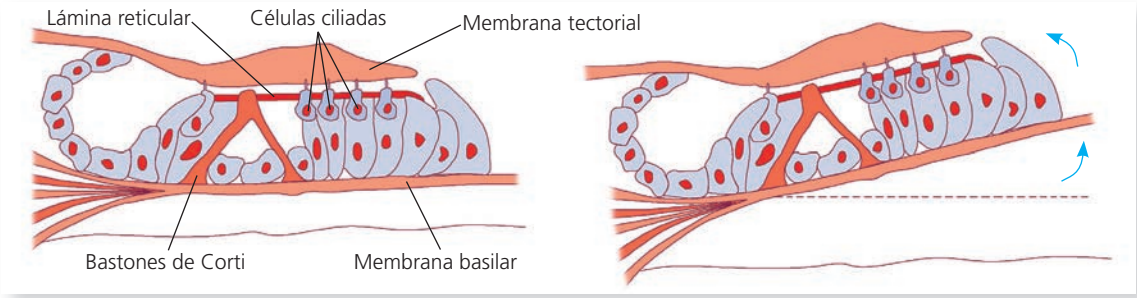


Figura 10.6 Efecto del desplazamiento de la membrana basilar sobre las células ciliadas.

moviéndose en sentido opuesto a como lo hace la oval. Si las membranas de Reissner y basilar fueran rígidas, las ondas de presión de la perilinfa se transmitirían a lo largo de la escala vestibular hasta la timpánica a través del helicotrema. Pero como son flexibles, producen desplazamientos de la escala coclear hacia la timpánica y vestibular, generándose ondas de presión que viajan a lo largo de las membranas produciéndose un cortocircuito de la transmisión en la ventana redonda, aquí los desplazamientos del líquido de la escala timpánica se disipan en el aire. Por tanto, la membrana basilar vibra a la llegada de un sonido, que inicia una "onda viajera" que recorre hacia el helicotrema.

Fenómenos eléctricos: Potenciales cocleares

Debido a que la estructura del órgano de Corti, la membrana basilar, los pilares de Corti y la lámina reticular se mueven rígidamente como un todo, sus ascensos (hacia la escala vestibular) y descensos (hacia la escala timpánica) dan lugar a desplazamientos laterales hacia fuera y hacia dentro (de la columnela), respectivamente, de los estereocilios de las células ciliadas. Así, los movimientos hacia arriba de la membrana basilar (hacia la escala vestibular) mueven la lámina reticular hacia arriba y hacia dentro. Luego, cuando la membrana basilar se desplaza hacia abajo, la lámina reticular se mueve hacia abajo y hacia fuera (figura 10.6).

Por otra parte, aunque estas células carecen de quinocilio, conservan su polaridad y todas ellas están igualmente orientadas con el cuerpo basal hacia la estría vascular.

Cuando la membrana basilar asciende, el potencial de membrana de las células ciliadas se despolariza, y al descender se hiperpolariza, constituyendo este potencial alterno o estas modificaciones ondulatorias eléctricas el potencial receptor. La suma de todos los potenciales receptores de las diversas células ciliadas da lugar al llamado potencial microfónico coclear, que presenta las características de un potencial local con la misma frecuencia y amplitud que el sonido original.

En condiciones de reposo, existe una diferencia de potencial de unos +80 mV entre la endolinfa y la perilinfa, siendo más positiva la endolinfa (o la escala coclear) debido a los altos niveles de K^+. Esta diferencia de potencial se denomina potencial endococlear. Por otra parte, las células ciliadas presentan un potencial intracelular negativo de –70 mV con relación a la perilinfa, pero de –150 mV con relación a la endolinfa. Por tanto, la membrana apical de las células ciliadas separa dos medios de 150 mV de diferencia de potencial, lo que facilitaría los movimientos de los iones ante los cambios de resistencia producidos en la membrana receptora por el desplazamiento ciliar. Es decir, este elevado potencial eléctrico en el borde ciliado de la célula la sensibiliza mucho, con lo cual aumenta su capacidad de responder al menor movimiento de los cilios (figura 10.7).

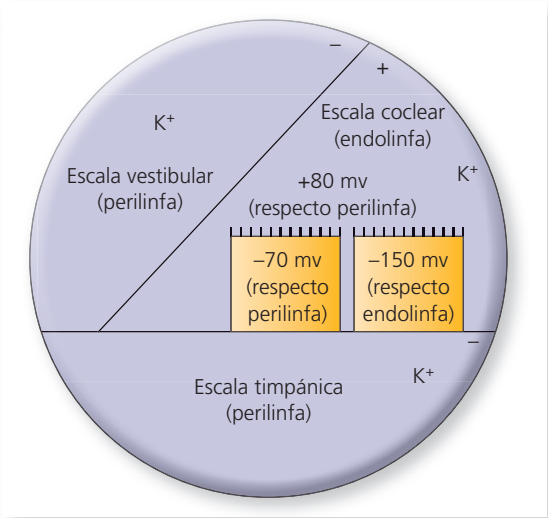


Figura 10.7 Representación esquemática donde se muestran las diferencias de potencial entre las células ciliadas, la endolinfa y la perilinfa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El potencial receptor de cada célula ciliada modula la cantidad de transmisor liberado, vía entrada de Ca^{2+}, dando lugar a un potencial generador en el terminal nervioso y a la correspondiente modificación de la frecuencia de impulsos nerviosos en la fibra aferente del nervio coclear. Cada fibra lleva la información de una o varias células ciliadas circunscritas a una determinada región de la membrana basilar. Además de la fibra aferente, también hay inervación eferente sobre las células ciliadas, que parece proceder del núcleo de la oliva y es de carácter inhibidor (control centrífugo).

MECANISMOS NERVIOSOS CENTRALES DE LA AUDICIÓN

Vías aferentes

Los axones aferentes que proceden de las células se proyectan sobre el ganglio espiral de Corti situado en el oído. Las fibras auditivas procedentes de este ganglio entran en los núcleos cocleares localizados en la parte superior del bulbo. Aquí hacen sinapsis todas las fibras y salen neuronas de segundo orden que se decusan hacia el lado opuesto del tronco encefálico a través del cuerpo trapezoide en dirección hacia los núcleos del complejo olivar superior. Sin embargo, otras fibras se dirigen ipsilateralmente hacia el núcleo olivar superior del mismo lado. De este, la vía auditiva se dirige hacia arriba a través del lemnisco lateral o externo, y muchas de sus fibras terminan en el colículo inferior o tubérculo cuadrigémino situado en el mesencéfalo. Desde el colículo inferior la vía prosigue hacia el cuerpo geniculado medial situado en el tálamo ipsilateral. Desde aquí la vía auditiva se dirige hacia la corteza auditiva localizada en el lóbulo temporal.

Hay varios aspectos importantes en relación con la vía auditiva:

1) La proyección en la corteza auditiva es predominantemente contralateral, aunque también hay fibras que se proyectan ipsilateralmente. Es decir, las señales procedentes de un oído se transmiten principalmente a la corteza auditiva del lado opuesto. Esto es debido a que se producen cruces y decusaciones en todos los núcleos de relevo de la vía auditiva, con la excepción de los núcleos cocleares.

2) Muchas fibras colaterales de esta vía pasan directamente al sistema de activación reticular del tallo cerebral, desde donde las señales acaban proyectándose difusamente en la corteza y el tálamo. Otras colaterales se dirigen hacia el cerebelo.

Corteza auditiva

La corteza auditiva se encuentra localizada principalmente en la circunvolución superior del lóbulo temporal, donde se muestran dos áreas separadas: la corteza auditiva primaria (AI) y la corteza auditiva secundaria (AII) o corteza de asociación auditiva. La primaria es excitada de forma directa por proyecciones que vienen directamente del núcleo geniculado, mientras que la excitación secundaria se realiza por impulsos procedentes de la corteza primaria y por proyecciones de zonas cercanas al tálamo.

Organización tonotópica de la membrana basilar

La membrana basilar es la parte esencial del aparato auditivo. No es estructuralmente homogénea en toda su longitud, lo que determina que sus propiedades mecánicas también varíen. Está constituida por fibras basilares, que se disponen de tal forma que la membrana basilar es más estrecha en su base (en la ventana oval) y se ensancha en el ápice (en el helicotrema); así, la membrana basilar se va ensanchando mientras que la cóclea se va estrechando (figura 10.8). Esto origina que la rigidez de la membrana basilar sea mayor en la base que el ápice, ya que las fibras basilares son más cortas y rígidas en la ventana oval, mientras que en el helicotrema son más largas y flexibles.

Las ondas viajeras se transmiten a lo largo de la membrana basilar hasta el helicotrema. Como consecuencia de las diferentes propiedades mecánicas de la membrana basilar, se va a establecer una organización tonotópica de dicha membrana; ello significa que cada frecuencia sonora va a presentar un máximo de amplitud de vibraciones en un sitio específico de la membrana basilar, es decir, a cada tono le corresponde un lugar en la membrana basilar. La base de la cóclea tiende a vibrar con frecuencia altas (ultrasonidos) mientras que cerca del helicotrema lo hace a frecuencias bajas (infrasonidos). Esta observación constituye el fundamento de la teoría de los sitios para la discriminación de la frecuencia sonora: el tono o la frecuencia de un sonido es codificado por el sitio de máxima vibración (y por tanto de máxima estimulación) a lo largo de toda la longitud de la membrana basilar.

Puesto que toda la membrana basilar la forman, o mejor expresado sobre ella se sitúan, las células ciliadas, y estas a su vez están inervadas por determinadas fibras del nervio coclear, cada fibra nerviosa coclear presenta una frecuencia característica

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

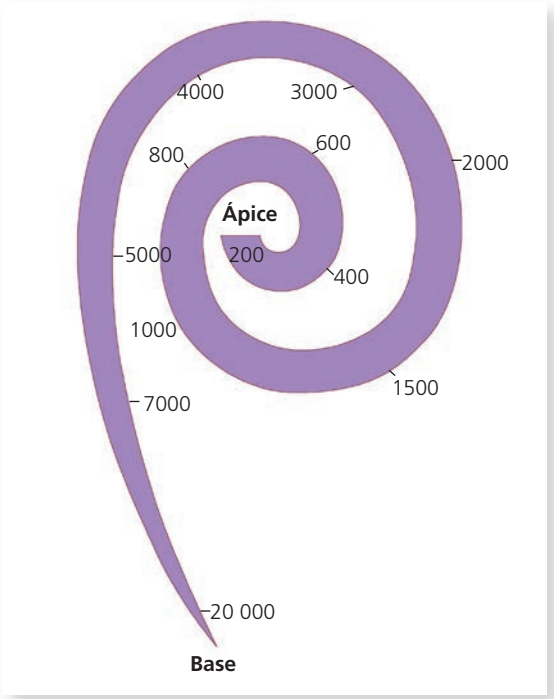


Figura 10.8 Organización tonotópica de la membrana basilar. Las altas frecuencias se representan cerca de la base (ventana oval) y las bajas se representan cerca del ápice (helicotrema).

para la cual su respuesta es máxima, disminuyendo bruscamente en frecuencias incluso próximas.

En conclusión, cada tono sonoro hace que una zona o sitio determinado de la membrana basilar vibre lo suficiente para producir un potencial microfónico coclear y, por tanto, los potenciales de acción que a él le siguen.

Mecanismos centrales de la audición

El sistema auditivo se caracteriza por la complejidad de las vías subcorticales, ya que hay cuatro niveles de integración entre las fibras aferentes primarias y la corteza auditiva. Además, se da un alto grado de convergencia y divergencia; por otra parte, debe tenerse en cuenta que la vía ascendente (ya compleja en sí) se ve acompañada de un sistema descendente paralelo en tamaño y complejidad. Este sistema descendente, del que se conoce poco, va desde la corteza auditiva hasta el órgano de Corti. Gracias a esta vía inhibidora podemos dirigir nuestra atención más o menos fácilmente hacia determinados sonidos, despreciando otros. Por otra parte, la organización tonotópica de la membrana basilar se mantiene o debe mantenerse a lo largo de toda la vía auditiva, alcanzando la corteza auditiva, donde se han encontrado columnas neuronales que responden selectivamente a determinados sonidos.

LOCALIZACIÓN Y ECOLOCALIZACIÓN DEL SONIDO

Los animales determinan la dirección del sonido gracias, por lo menos, a dos circunstancias diferentes:

1) La diferencia de tiempo en la entrada del sonido en uno y otro oído.
2) La diferencia de intensidades de los sonidos en ambos oídos.

Si el oído derecho se halla más cerca de la fuente sonora que el izquierdo, las señales sonoras del oído derecho se percibirán antes y con más intensidad que las procedentes del oído izquierdo. Sin embargo, la diferencia en el tiempo permite una discriminación más exacta de la dirección del sonido que la diferencia de intensidad.

El mecanismo para identificar la dirección del sonido se inicia en los núcleos superiores de la oliva. Respecto a su desarrollo, se cree que el núcleo olivar lateral se relaciona con la identificación del lugar del que procede el sonido por la diferencia de intensidades del sonido que llega a ambos oídos, posiblemente al comparar simplemente ambas intensidades y enviar una señal apropiada hacia la corteza auditiva para estimar la dirección. El núcleo olivar superior medial va a identificar el tiempo transcurrido entre las señales acústicas que entran en ambos oídos. Esto hace que sonidos separados por poco tiempo estimulen al máximo un grupo de neuronas frente a otras. Este núcleo contiene neuronas con dos dendritas principales, una de las cuales recibe información de un oído y otra del otro, y cuyo nivel de excitación varía según el desfase de tiempo habido entre ambas aferencias. Así, hay neuronas que responden con gran intensidad si el desfase es pequeño (las que provengan del mismo oído), mientras que otras neuronas reaccionan con una diferencia del tiempo mayor. Esta orientación especial de las señales sonoras se transmite a la corteza auditiva donde se establece una dirección del sonido según la zona cortical estimulada.

Relacionado con esto, hay animales que pueden vivir en lugares oscuros o que son de vida nocturna y que utilizan el sonido para orientarse y localizar espacialmente obstáculos o presas. Estos anima-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

les son capaces de analizar la reflexión del sonido producido por ellos mismos (ecolocalización), de forma que puede hablarse de la existencia de un "radar animal". Esto es lo que ocurre en el murciélago, el cual volando en la oscuridad emite ultrasonidos de muy alta frecuencia (50-100 kHz). La utilización de altas frecuencias aumenta la precisión de la dirección al evitar reflexiones difusas y además permite detectar objetos más pequeños. Esta ecolocalización implica una especialización tanto estructural (aumento del tamaño del pabellón auditivo, de los huesecillos del oído medio) como funcional del sistema auditivo. Así, hay inhibición contralateral para aumentar el contraste de las informaciones procedentes de ambos oídos y la capacidad de discriminar el origen del sonido.

Además de los murciélagos, también presentan esta capacidad mamíferos acuáticos como las ballenas y los delfines, y otros como las musarañas y las lechuzas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. *Neuroscience: exploring the brain*. 3ª edición, 2007. Lippincott. Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Brodal, P. *The central nervous system: structure and function*. 3ª edición, 2004. Oxford University Press. New York
- Goldstein, B.E. *Sensation and perception*. 6ª edición, 2002. Wadsworth. Pacific Grove, Calif.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. *Textbook of medical physiology*. 11ª edición, 2006. Saunders, Philadelphia.
- Haines, D.E. *Fundamental neuroscience*. 3ª edición, 2006. Churchill Livingstone. New York.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (editores). *Principles of neural science*. 4ª edición, 2000. McGraw-Hill. New York.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D. et al. *Neuroscience*. 3ª edición, 2004. Sinauer Associates. Sunderland, Mass.
- Strain, G.M., Myers, L.J. "Hearing and equilibrium". En: *Duke's physiology of domestic animals*. 12ª edición, 2004. Reece, W.O. (editor). Ithaca, Comstock University Press. New York.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 11

Quimiorrecepción

Juan Antonio Rosado Dionisio

Contenidos:

- **Sentido del gusto: receptores del gusto, mecanismos de estimulación y transducción de los quimiorreceptores gustativos, transmisión de la sensibilidad gustativa.**
- **Sentido del olfato: epitelio olfatorio, mecanismo de estimulación de los receptores, vías y centros de la sensibilidad olfatoria.**
- **Órgano vomeronasal.**
- **Trastornos del gusto y del olfato.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La quimiorrecepción es una modalidad sensitiva que se refiere a la capacidad de las células de responder ante determinados estímulos químicos. En términos generales, las células son capaces de responder a una gran variedad de moléculas señalizadoras, estímulos químicos tales como las hormonas, que provocan cambios en la función celular. Desde este punto de vista, la quimiorrecepción es uno de los sentidos más antiguos. Los organismos unicelulares, que carecen de un sistema nervioso organizado, se basan en la quimiorrecepción para tareas tan básicas como localizar el alimento y responder a determinados estímulos del ambiente externo. En los organismos pluricelulares, con un sistema nervioso organizado en mayor o menor medida, las células que ejercen la función de quimiorreceptores están especializadas en la adquisición de información del ambiente químico que las rodea y su transmisión a las neuronas.

Los quimiorreceptores se pueden clasificar en:

1) **Quimiorreceptores de contacto o gustativos.** Estos receptores responden a sustancias químicas disueltas que proceden de una fuente próxima a las células receptoras. Normalmente juegan un papel en el comportamiento alimenticio, como ocurre con los receptores del gusto de vertebrados.
2) **Quimiorreceptores de distancia o receptores olfatorios.** Son receptores altamente sensibles que responden a agentes químicos procedentes de una fuente generalmente distante de la estructura receptora.

   La distinción entre estímulos procedentes de fuentes próximas o distantes hace referencia fundamentalmente a los organismos que viven fuera del agua, dado que para los que viven en el medio acuático esta distinción es menos importante puesto que todos los estímulos se encuentran necesariamente diluidos en el medio acuático que los rodea. Aun así, se han detectados respuestas diferenciales a estímulos químicos en función de la concentración del agente químico en animales acuáticos, entendiéndose que estímulos más diluidos procederían de fuentes distantes, en tanto que estímulos más concentrados proceden de fuentes próximas.
3) **Quimiorreceptores internos.** Son receptores que responden a cambios en la composición química del medio interno, colaborando en el mantenimiento de la homeostasis. Entre ellos se encuentran los quimiorreceptores que responden a cambios en la presión parcial de oxígeno y CO_2 de la sangre, la concentración de hidrogeniones del líquido cefalorraquídeo o la concentración de glucosa plasmática. Dado que estos receptores se estudiarán en detalle en los temas relacionados con la regulación de los mecanismos homeostáticos correspondientes, este capítulo se dedicará a la fisiología de los sentidos del gusto y del olfato.

SENTIDO DEL GUSTO

El sentido del gusto permite a los animales discriminar entre los alimentos que resultan agradables y nutritivos y aquellos otros que resultan desagradables o, incluso, venenosos o tóxicos. A diferencia del olfato, el sentido del gusto es incapaz de discriminar una gran variedad de sustancias químicas. Así, se han descrito cinco grandes grupos de sensaciones gustativas: dulce, salado, ácido, amargo y umami. Este último sabor deriva del japonés *umai* (delicioso) y *mi* (esencia), y hace referencia a un sabor agradable y sabroso. Desde el punto de vista del comportamiento, los sabores dulce, salado y umami indican la presencia de glúcidos, iones y proteínas o aminoácidos, respectivamente, en los alimentos. Por el contrario, los sabores ácido y, especialmente, amargo, son indicativos de la presencia de sustancias potencialmente tóxicas o peligrosas.

El sabor dulce está ocasionado por la presencia de carbohidratos en los alimentos, pero también de una gran diversidad de sustancias no relacionadas químicamente como glicoles, alcoholes, aldehídos, ésteres, amidas, ciertos aminoácidos y cuerpos cetónicos. Además de estos compuestos orgánicos, también producen sabor dulce las sales inorgánicas de plomo o berilio.

El sabor salado se debe a la presencia de sales ionizadas y especialmente a la presencia de sodio, aunque no todas las sales son percibidas con sabor salado, así, las sales de berilio y bario son dulces y las de cobre o tungsteno suelen ser amargas.

El sabor ácido o agrio se produce por la presencia de ácidos en la ingesta, es decir, por la concentración de hidrogeniones, y la intensidad de la sensación suele ser proporcional al pH del alimento. Aunque existen algunas excepciones, por ejemplo, el ácido cítrico que existe en determinadas frutas como la naranja o el limón, y el ácido acético presente en el vinagre, que proporcionan un intenso sabor ácido que no se puede explicar por la concentración de hidrogeniones que liberan.

El sabor amargo está originado por un grupo muy heterogéneo de compuestos, entre los que se encuentran las sales inorgánicas de alto peso molecular, compuestos orgánicos nitrogenados de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cadena larga y los alcaloides, sustancias químicas de origen vegetal que poseen un nitrógeno heterocíclico procedente del metabolismo de los aminoácidos. Entre los alcaloides más conocidos se encuentran la cafeína, la nicotina, la quinina, la cocaína, la morfina o la estricnina. Desde el punto de vista evolutivo, se ha sugerido que el sabor amargo es interpretado como desagradable debido al mecanismo de defensa para evitar los envenenamientos, debido a que la mayoría de los venenos producen sabor amargo. Por ejemplo, se ha descrito que los alcaloides, que se encuentran en mayor o menor concentración en una gran variedad de plantas, son la causa de numerosos casos de envenenamiento del ganado, e incluso del hombre, en este caso como consecuencia de la contaminación de cereales y semillas. Que la sensación de sabor amargo cumple una función protectora también se pone de manifiesto en la sensibilidad a las distintas sensaciones gustativas, siendo esta muy superior para la detección del sabor amargo que para los restantes sabores.

El sabor umami se debe a la presencia de distintos compuestos, entre los que se encuentran las sales del ácido glutámico, principalmente el glutamato monosódico, así como las sales de los purin-5´-monofosfatos, tales como el inosin-5´-monofosfato (IMP), el adenosin-5´-monofosfato (AMP) o el guanosin-5´-monofosfato (GMP). Estos compuestos se encuentran especialmente en la carne, el pescado, productos fermentados como los quesos o la salsa de soja, y determinadas verduras como el tomate o las espinacas.

Los animales, así como los humanos, desarrollan preferencias con respecto al gusto, es decir, prefieren unos sabores frente a otros. Si bien los humanos presentan preferencias gustativas por el sabor dulce, y sensaciones negativas frente al ácido y el amargo, los terneros prefieren el sabor dulce y los bovinos adultos el sabor dulce-amargo, y se sienten menos atraídos por el salado y el ácido. Asimismo, los terneros muestran una alta tolerancia a las soluciones ácidas y alcalinas, así como a soluciones con una elevada concentración salina. Los ovinos, a diferencia de los bóvidos, no sienten predilección por el sabor dulce. Los caballos sí que prefieren el sabor dulce frente a los otros cuatro tipos de sabores. Por otro lado, los gatos son poco sensibles o, al menos, muestran poco interés por el sabor dulce, incluso pueden llegar a rechazar soluciones muy azucaradas, en tanto que son muy sensibles y rechazan el sabor amargo. Los perros detectan claramente el sabor dulce y toleran soluciones azucaradas. También se sienten atraídos por el umami (sabor que los gatos tienden a rechazar). A su vez, las aves son indiferentes a los sabores amargo y dulce y rechazan soluciones saladas, de modo que no ingieren soluciones con una concentración de sales superior a la capacidad de eliminación de sal. En cambio, las aves muestran una elevada tolerancia a las soluciones ácidas y alcalinas. Los cerdos toleran soluciones azucaradas y llegan a seleccionar soluciones de sacarina que serían excesivamente dulces para el ser humano. Asimismo, los cerdos también muestran una alta tolerancia por las soluciones con altas concentraciones de sal.

En cualquier caso, es importante mencionar que la preferencia gustativa no depende de los propios quimiorreceptores gustativos sino de estructuras nerviosas superiores. A modo de ejemplo, si una persona o un animal se pone enfermo tras la ingesta de un alimento, es muy probable que, independientemente de la causa, ese individuo desarrolle una aversión gustativa hacia ese alimento concreto.

Los receptores del gusto

Las células receptoras del gusto se encuentran organizadas en estructuras conocidas como botones o yemas gustativas (figura 11.1). Los botones gustativos son estructuras con un diámetro aproximado de 0,03 milímetros, que albergan tanto a las células quimiorreceptoras como a células de sostén y que presentan un poro que se abre hacia el exterior. Las sustancias químicas responsables del sabor contactan con las células gustativas, las cuales presentan en la región apical múltiples microvellosidades o cilios gustativos que contienen los receptores y canales iónicos responsables de la transducción de la sensación gustativa. Estas microvellosidades se extienden a través del poro del botón gustativo hacia la cavidad oral. Las células gustativas tienen una vida media de unos 8-10 días en mamíferos, a diferencia de las células olfatorias que tienen una vida media más larga, por lo que estas células sufren un proceso de continuo recambio en los botones gustativos. Cuando las células gustativas reciben un estímulo, liberan un neurotransmisor para excitar las terminaciones de las fibras nerviosas que se encuentran alrededor de las mismas, formando una red de fibras nerviosas gustativas.

En los vertebrados terrestres, los botones gustativos se localizan fundamentalmente en la lengua, pero también en el paladar blando, la laringe y las regiones iniciales del esófago. Los vertebrados acuáticos, además pueden presentar botones gustativos en la superficie externa del cuerpo. Así, algunos peces, entre los que se encuentran los siluriformes y los ciprínidos, presentan botones gustativos en los bigotes (proyecciones que se extienden

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

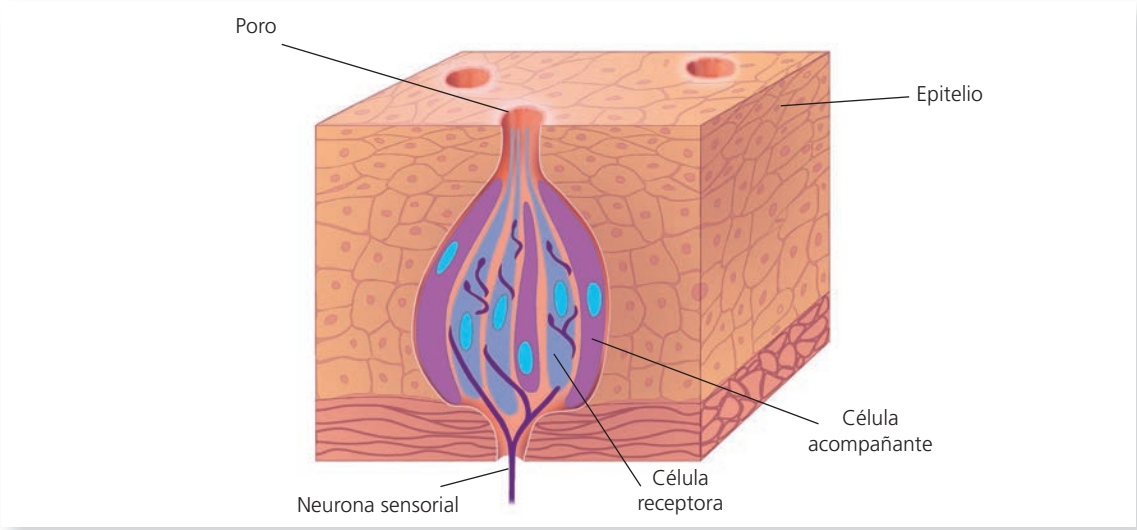


Figura 11.1 Estructura del botón gustativo.

desde regiones cercanas a la boca) que les permiten localizar el alimento en aguas oscuras, y otros peces, como el petirrojo de mar, tienen botones gustativos en la punta de sus aletas, característica que les resulta muy útil en la búsqueda de alimento en el fondo marino.

Los botones gustativos linguales se localizan en unas estructuras denominadas papilas gustativas que se clasifican en fungiformes, caliciformes, foliadas y filiformes (figura 11.2).

Las papilas fungiformes, como su nombre indica, tienen forma de hongo que se eleva sobre la superficie de la lengua. Estas papilas se encuentran diseminadas en toda la superficie de la lengua, sobre todo en la cara anterior plana de la misma. Son unas papilas muy visibles que suelen tener un color rojizo debido a la intensa irrigación. Contienen corpúsculos gustativos, como las caliciformes, y sirven para el gusto. Las papilas fungiformes están inervadas por una rama del nervio facial, llamada cuerda del tímpano, que va próxima al nervio lingual durante su trayecto.

Las papilas caliciformes o circunvaladas son las menos numerosas; suele haber unas 12 papilas en

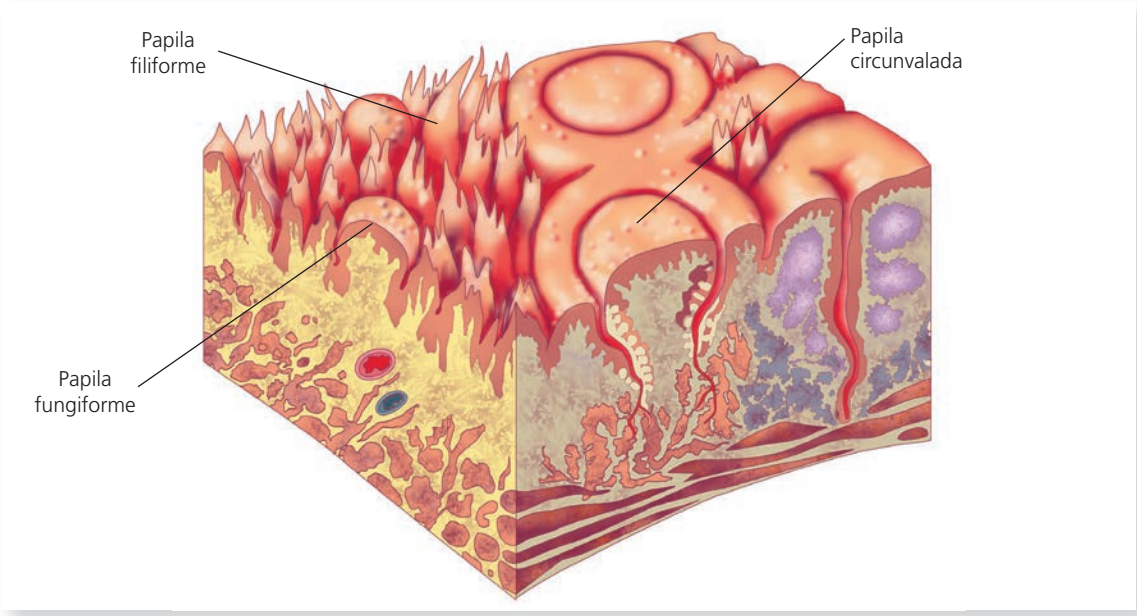


Figura 11.2 Morfología de las papilas gustativas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la lengua, pero son las de mayor tamaño. Están dispuestas en las proximidades de la base de la lengua, en dos líneas que forman un ángulo llamado "V lingual". Las papilas caliciformes tienen forma de un tronco de cono invertido insertado en una depresión semejante a un cáliz, de modo que entre la papila y el borde del cáliz hay una depresión en cuyos bordes sobresalen los botones gustativos. Cada papila alberga entre 100 y 300 botones gustativos. Estas papilas son responsables de la recepción del sabor amargo.

Las papilas foliadas se localizan en pliegues situados en las superficies laterales de la lengua y, aunque contienen botones gustativos, parece que en su mayoría degeneran en la infancia temprana.

Existen botones gustativos dispuestos en la superficie del paladar, en los pilares amigdalinos, la epiglotis y la región proximal del esófago.

Además de las anteriores papilas, en la superficie de la lengua existen otro tipo de papilas denominadas filiformes; tienen forma cónica o cilíndrica y suelen terminar en una serie de filamentos puntiagudos. Tienen fundamentalmente funciones térmica y táctil, y se cree que carecen de botones gustativos. Se encuentran repartidas por toda la superficie de la lengua e incrementan la fricción entre la lengua y el alimento. Están inervadas por el nervio lingual que, a su vez, procede de la rama inferior del trigémino y cuyas terminaciones penetran en los corpúsculos de Krause de los filamentos de las papilas.

Las papilas gustativas suelen responder solamente de manera individual y, de forma específica, a uno de los cinco tipos de sabores, aunque la presencia de estímulos a altas concentraciones puede dar lugar a respuestas frente a más de un sabor.

El número de papilas gustativas es diferente en las distintas especies estudiadas. Por ejemplo, los bovinos tienen unas 35.000 papilas gustativas, pero el hombre tiene un número muy inferior. En el hombre, por término medio, se han descrito alrededor de 10.000 papilas gustativas, cuyo número va disminuyendo con la edad. Los perros tienen un número de papilas inferior a los humanos, y en los gatos se han descrito alrededor de 500 papilas gustativas.

Mecanismo de estimulación y transducción de los quimiorreceptores gustativos

El mecanismo por el cual un estímulo químico determinado reacciona con las microvellosidades de los receptores gustativos para iniciar el potencial de receptor parece ser distinto para cada uno de los sabores primarios. En todos los casos, se requiere que el estímulo químico se una a una proteína receptora localizada en la cara externa de la membrana de las microvellosidades, lo que dará lugar a la apertura de canales iónicos que permitirán la entrada de cationes, como sodio, hidrogeniones o calcio. La despolarización inicial causada por la apertura de estos canales da lugar a la activación de canales de sodio dependientes de voltaje, localizados en la membrana basolateral. Esta despolarización adicional ocasionará la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, que serán los últimos responsables de la liberación del neurotransmisor y la activación de potenciales de acción en las neuronas aferentes (figura 11.3).

La transducción salada es desencadenada por un aumento en la concentración de sodio en el entorno de la célula receptora, lo que da lugar a la apertura de un canal iónico permeable a sodio y que puede ser inhibido por amilorida. La apertura del canal ocasiona un aumento en la conductancia de sodio, que, a su vez, desencadena la despolarización de la célula gustativa y la apertura de canales de calcio, cuya entrada favorece la exocitosis del neurotransmisor, lo que excita las fibras nerviosas aferentes apropiadas.

Los hidrogeniones responsables del sabor ácido generan el potencial de receptor despolarizando la célula quimiorreceptora de la apertura de canales no selectivos para cationes sensibles a la concentración extracelular de hidrogeniones, que permiten la entrada de ion sodio, ocasionando, en última instancia, la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y desencadenando la secreción del neurotransmisor por las células gustativas.

Los estímulos responsables de los sabores dulce, umami y amargo no entran en el interior de la célula, pero se unen a receptores de membrana específicos que se encuentran acoplados a una proteína G de membrana (figura 11.3). El receptor para el dulce y el umami comparten una subunidad denominada T1R3 que se encuentra emparejado con la subunidad T1R2 para formar el receptor del sabor dulce, o con la subunidad T1R1 para formar el receptor para aminoácidos responsables del umami. La presencia de subunidades T1R1 y T1R2 en distintas células gustativas indica que hay células especializadas para el sabor dulce o el umami dentro del mismo botón gustativo. El receptor de azúcares y otras sustancias edulcorantes T1R2/T1R3 no solo se ha descrito en los receptores gustativos sino que también en el intestino y el hipotálamo, donde podría servir como receptor de glucosa. La unión de un azúcar al receptor T1R2/T1R3 activa una proteína G de membrana, que a su vez activaría a la enzima fosfolipasa Cb2, que catalizaría la síntesis de inositol 1,4,5-trisfosfato, que, a su vez,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

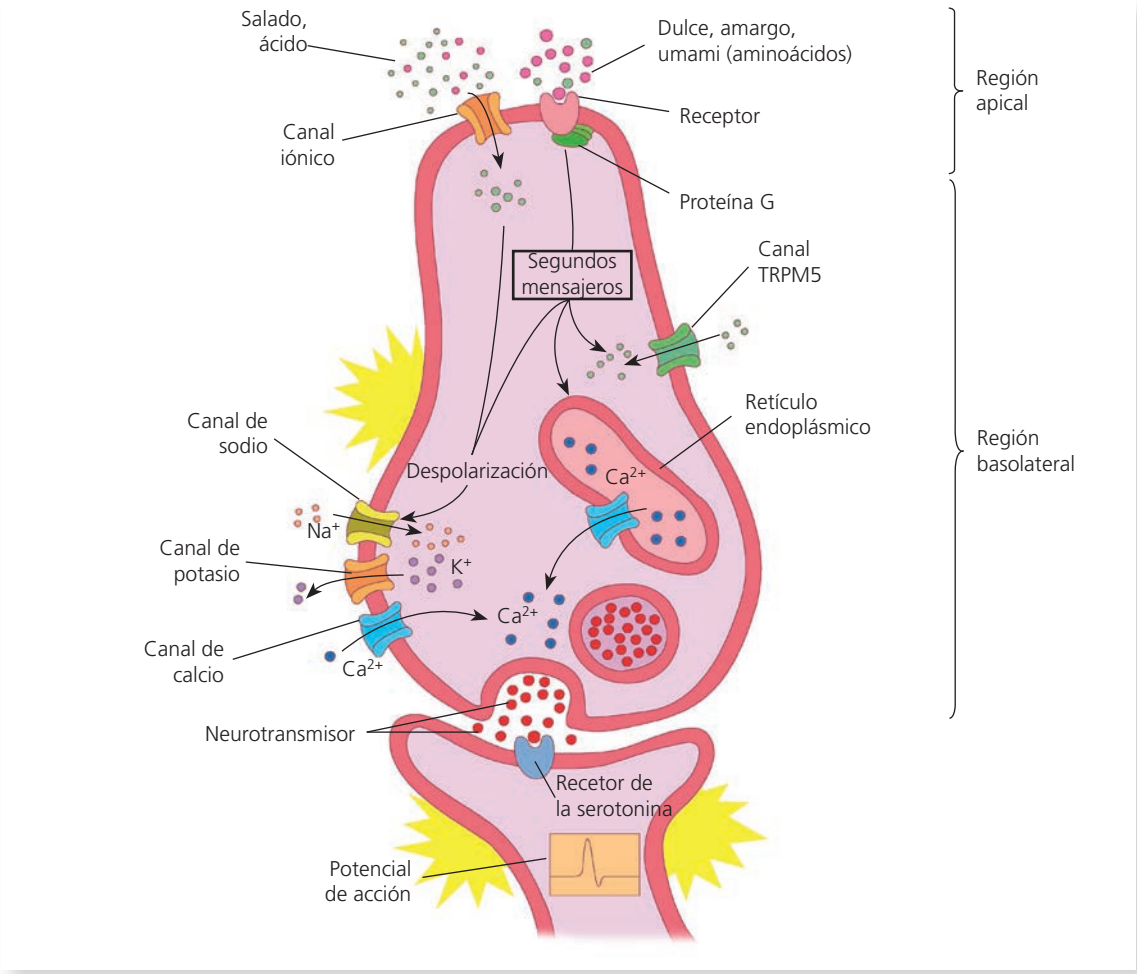


Figura 11.3 Mecanismos de transducción de las distintas sensibilidades gustativas.

libera calcio del retículo endoplásmico e induce la entrada de calcio desde el medio extracelular, probablemente a través del canal de potencial de receptor transitorio, melastatina 5 (TRPM5), dando como resultado la despolarización del receptor y la liberación de neurotransmisores. El receptor T1R1/T1R3 es capaz de detectar los 20 L-aminoácidos esenciales, aunque no son sensibles a las isoformas D de los aminoácidos, más difíciles de absorber en el intestino. El mecanismo intracelular que sigue a la activación del receptor T1R1/T1R3 es similar al descrito con anterioridad para el receptor responsable del sabor dulce.

La transducción de la señal generada por los estímulos amargos tiene lugar por un receptor diferente a los mencionados con anterioridad y denominado T2R (también llamado TAS2R o TRB). El receptor T2R pertenece a una familia de receptores de membrana acoplados a proteína G que comprende aproximadamente 30 miembros en el hombre y los roedores, donde se ha estudiado con más profundidad. Una célula gustativa puede expresar más de un tipo de receptor T2R, aunque no se ha descrito la coexpresión de canales T2R con los canales T1R, descritos anteriormente, por lo que se cree que las células receptoras del sabor amargo son específicas para esta sensación. La transducción de la señal iniciada tras la activación del receptor T2R es similar a la descrita para los sabores dulce y umami con la salvedad de que el receptor T2R está asociado a una proteína G de membrana denominada gustducina, que sería la responsable de activar a la enzima fosfolipasa C_{b2}, y subsecuentemente la entrada de calcio desde el medio extracelular, a través del canal TRPM5, dando como resultado la despolarización del receptor y la liberación de neurotransmisores, entre los que se encuentra la serotonina.

El mecanismo de transducción de los sabores dulce, amargo y umami permite multiplicar el efecto excitador de los estímulos gustativos, dado

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que la activación de un receptor de membrana ocasiona la activación de una proteína G de membrana, que amplifica la señal activando distintas unidades de la enzima fosfolipasa C, que, a su vez, potencian el efecto excitador a través de la síntesis de un número muy superior de moléculas de inositol 1,4,5-trisfosfato. Por lo tanto, una concentración pequeña de estímulo gustativo inicia una cascada de señales intracelulares que tiene un elevado impacto sobre el potencial de membrana de la célula receptora.

La sustancia química responsable de la sensación gustativa, una vez se ha unido al receptor de membrana, es gradualmente arrastrado del botón gustativo por acción de la saliva.

Cabe destacar que, además de los cinco sabores descritos con anterioridad, algunas sustancias químicas son capaces de provocar sensaciones de calor (pungentes). Las sensaciones pungentes ocasionadas, por ejemplo, por la guindilla, se deben a la activación de canales de potencial de receptor transitorio vaniloides (TRPV), especialmente el TRPV1, localizados en las terminaciones nerviosas del nervio trigémino. De un modo similar se produce la sensación de frescor que ocasionan algunas sustancias como el mentol, que a través de la activación de canales catiónicos como el TRPM8, da lugar a la sensibilización de las neuronas al frío.

Transmisión de la sensibilidad gustativa al sistema nervioso central

Los receptores de gusto codifican la intensidad de la señal química que perciben, de modo que la despolarización de la célula receptora y la consiguiente liberación de neurotransmisor y frecuencia de los potenciales de acción en las terminaciones nerviosas es directamente proporcional a la concentración del estímulo que motivó dicha señal. Tras la llegada del estímulo, la frecuencia de descarga de las fibras nerviosas aferentes que proceden de los botones gustativos se incrementa en una fracción de segundo, hasta alcanzar un valor máximo. Posteriormente, el receptor se adapta hasta alcanzar un nivel de descarga más bajo, que permanecerá constante mientras se encuentre presente el estímulo químico. De esta forma, las fibras nerviosas aferentes transmiten una señal intensa inmediata seguida de una señal continua más débil mientras el quimiorreceptor correspondiente esté expuesto al estímulo gustativo.

Las fibras nerviosas sensitivas del gusto discurren por los nervios facial, glosofaríngeo y vago. Las fibras procedentes de los dos tercios anteriores de la lengua primero se integran en el nervio lingual y posteriormente van por la cuerda del tímpano hacia el nervio facial. Las neuronas que proceden de las porciones posteriores de la lengua y la boca discurren por el nervio glosofaríngeo. Solo algunas fibras procedentes de la base de la lengua y la región faríngea son conducidas a través del nervio vago. Todas las neuronas aferentes llegan hasta los núcleos del tracto solitario bulbares, donde, tras una sinapsis, la neurona secundaria inicia el recorrido hasta los núcleos ventroposteromediales del tálamo, y desde ellos, las neuronas de tercer orden se dirigen hacia la región inferior de la circunvolución poscentral en la corteza parietal, y hacia el área insular opercular adyacente, así como a las áreas gustativas de asociación secundaria.

Reflejos gustativos

Una de las funciones de la sensibilidad gustativa es generar reflejos en las glándulas salivares de la boca. Para ello, desde el tracto solitario se transmiten señales gustativas hasta los núcleos salivares superior e inferior, localizados en el tronco del encéfalo, los cuales transmitirán sus impulsos hacia las glándulas salivares submaxilares, sublinguales y parótidas para colaborar en el control de la secreción de saliva durante la ingesta.

SENTIDO DEL OLFATO

El sentido del olfato es el sentido responsable de detectar y procesar los olores, la sensación resultante de la recepción de un estímulo químico por las neuronas sensitivas olfatorias. Estas neuronas se encuentran localizadas en el epitelio olfatorio, una pequeño área de epitelio especializado que, en el caso del hombre, se sitúa en la parte posterior de la cavidad nasal. El área del epitelio olfatorio varía bastante dependiendo de la especie. Por ejemplo, en el hombre tiene una superficie de unos 5 cm^2 mientras que en el perro ocupa 18 cm^2 y en el gato unos 21 cm^2. El sentido del olfato tiene un papel muy destacado en numerosas especies animales. El hombre y otros mamíferos son capaces de discriminar una gran variedad de olores. Aunque la capacidad olfatoria del hombre es limitada, si la comparamos con la de otros mamíferos, podemos distinguir miles de estímulos olorosos (odorantes) distintos. Se ha descrito que el gato tienen una sensibilidad olfativa unas 100 veces superior al hombre, y los perros entre 1.000 y 10.000 veces superior.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Junto con la sensibilidad gustativa, es un sentido que desempeña un papel fundamental en el reconocimiento del entorno, el comportamiento sexual, la protección, la búsqueda de alimentos y su selección.

Resulta difícil establecer una clasificación de los odorantes sobre bases fisiológicas. Al ser tan elevado el número de tipos de sustancias olorosas que generan diferentes tipos de sensaciones olorosas, las clasificaciones propuestas son extremadamente subjetivas. Una clasificación es la que elaboró el científico holandés Hendrik Zwaardemaker que establece los siguientes tipos de olores:

1) etéreos (característico de las frutas, las resinas, la cera de abejas o el éter);
2) aromáticos (como el alcanfor, el clavo o el limón);
3) fragante (como la lavanda, los pétalos de rosa o la vainilla);
4) ambrosiano (como el olor del ámbar o el almizcle);
5) aliáceo (típico del ajo, la cebolla o el cloro), empireumático (típico del café tostado o el benceno);
6) caprílico (característico del queso y las grasas rancias);
7) repulsivo (típico de la flor del cilantro (*Coriandrum sativum*);
8) fétido (característico de las heces o los huevos podridos).

Otra clasificación es la elaborada en los años 50 por John E. Amoore, quien agrupó los olores en picante, floral, almizclado, terroso, etéreo, alcanfor, menta, éter y pútrido. En cualquier caso, la clasificación de los olores en base a su estructura química es muy compleja, dado que el mismo odorante puede ser percibido de distinto modo en función a su concentración. Por ejemplo, el indol tiene un olor floral o pútrido, dependiendo de si se encuentra en bajas o altas concentraciones, respectivamente. No obstante, la mayoría de los olores que percibimos son la mezcla del efecto de distintos odorantes, aunque los percibamos como un único olor, como ocurre con el bouquet del vino o con los perfumes.

Epitelio olfatorio

Las neuronas olfatorias se encuentran localizados en el epitelio olfatorio. Se trata de una zona del epitelio especializada, de color amarillo pardo, situado en el techo de las fosas nasales, justamente por debajo de la lámina cribosa del etmoides. La membrana olfatoria está formada por un agregado compacto de neuronas sensitivas olfatorias, células de sostén y células basales pluripotenciales interrumpido a intervalos por las glándulas de la mucosa olfatoria (glándulas de Bowman), que secretan moco hacia la superficie de la mucosa nasal (figura 11.4).

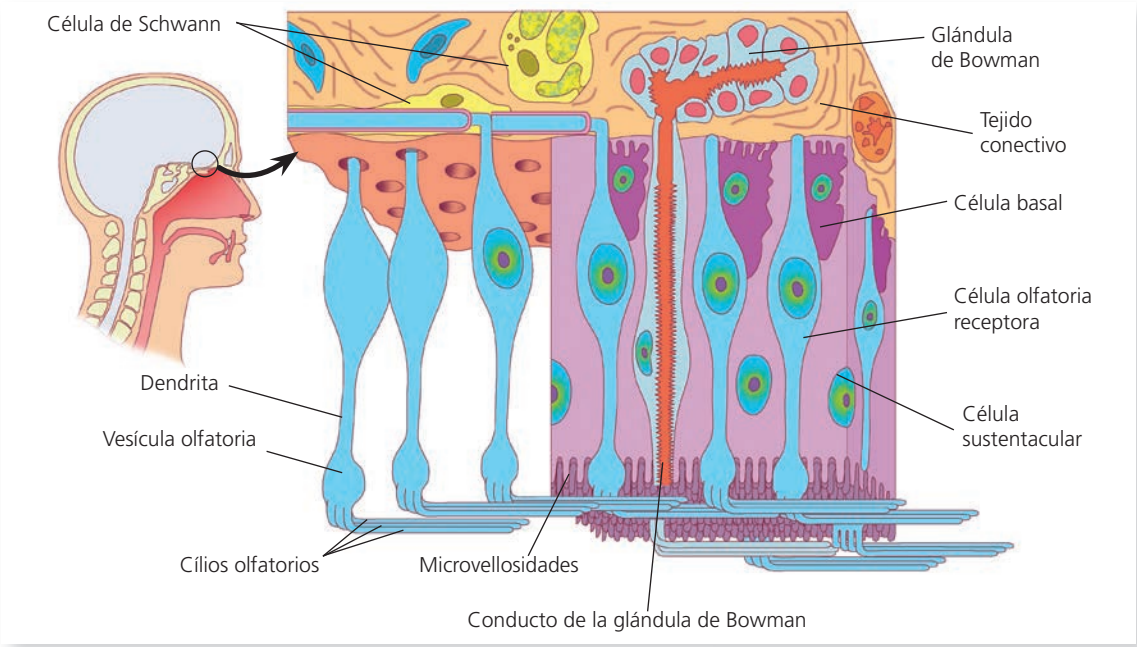


Figura 11.4 Esquema de la membrana olfatoria que muestra células receptoras olfatorias, células de sostén y células basales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

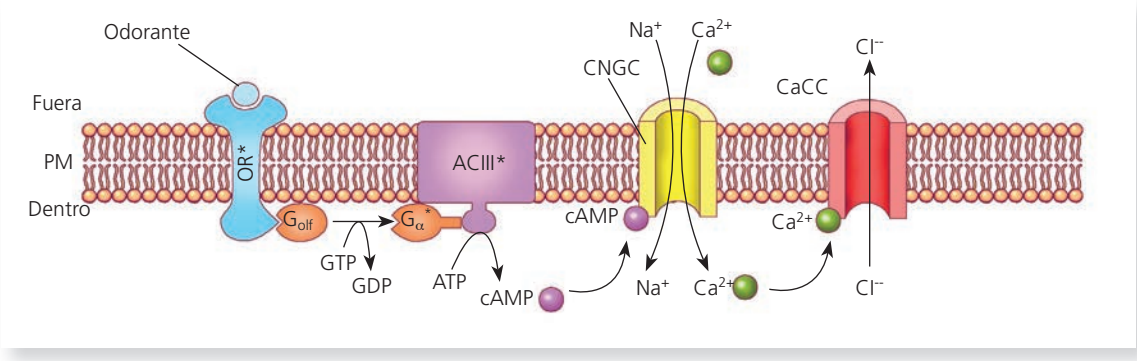


Figura 11.5 Mecanismo de transducción de la señal olfatoria. ACIII: adenilato ciclasa de tipo III; CNGC: canal activado por nucleótidos cíclicos; CaCC: canal de cloruro activado por calcio.

El moco proporciona el ambiente adecuado para la percepción del olor. Además, en él se ha descrito proteínas solubles capaces de unir los odorantes y que podrían estar relacionadas con el transporte de los odorantes lipofílicos a través de la capa acuosa del moco, así como con la concentración y la eliminación de los mismos.

Las células olfatorias, a diferencia de los receptores gustativos, son neuronas bipolares, derivadas del sistema nervioso central, con una dendrita que se proyecta hacia la superficie de la mucosa nasal y un axón ascendente. El número de células receptoras en la membrana olfatoria también varía en las distintas especies estudiadas, de tal modo que, a mayor número de células receptoras, mayor sensibilidad olfativa. Los seres humanos tienen alrededor de 10 millones de células olfatorias, mientras que los perros tienen más de 200 millones de células receptoras. La dendrita atraviesa el epitelio entre dos células de sostén, terminando en la superficie nasal en un ensanchamiento denominado vesícula olfatoria o botón olfatorio que proyecta entre 4 y 25 cilios olfatorios con una longitud de hasta 200 micrómetros, que son las auténticas terminaciones sensibles, internándose en la capa de moco que reviste la cara interna de las fosas nasales. Los axones de las células bipolares, no mielinizados, en su trayecto ascendente, atraviesan la lámina cribosa ósea y establecen sinapsis con las neuronas del bulbo olfatorio.

Las células de sostén tienen una morfología cilíndrica y desempeñan distintas funciones, entre ellas aislar eléctricamente las células receptoras y participar en la regulación de la concentración de potasio extracelular. Las células basales tienen morfología cúbica y se localizan próximas a la membrana basal del epitelio. Estas células son las responsables de la regeneración de las neuronas olfatorias que tiene lugar aproximadamente cada 30-60 días. Las células olfatorias fueron las primeras neuronas de mamíferos en las que se identificó esta modalidad de recambio.

Mecanismo de estimulación de los receptores

La percepción de un odorante tiene lugar cuando este interactúa con un receptor específico localizado en los cilios de las neuronas sensitivas olfatorias. La principal característica física de las sustancias que actúan como estímulos olfatorios es que deben ser volátiles, ya que deben ser aspiradas al interior de las fosas nasales y acceder al epitelio olfatorio. Así, los gases y los líquidos que se volatilizan fácilmente se comportan como agentes estimulantes. Adicionalmente, los estímulos olfatorios deben ser ligeramente hidrosolubles, ya que debe diluirse en el moco donde se encuentran los cilios de las células receptoras. Las neuronas olfatorias solamente se estimulan cuando el aire asciende hasta la región dorsocaudal de las fosas nasales, el lugar ocupado por el epitelio olfatorio, de ahí que la sensación aumente durante la inspiración y sobre todo con el proceso de husmear.

Una vez que los odorantes acceden a los cilios de las neuronas receptoras se produce la unión del mismo con un receptor de membrana específico (figura 11.5). En el hombre se han identificado aproximadamente 950 genes para codificar receptores de odorantes (alrededor de 1.500 genes en el caso del ratón) por lo que los receptores de odorantes representan la familia de genes más numerosa conocida (entre el 3 y el 5 % de todos los genes). El elevado número y diversidad de esta familia de receptores tiene, sin lugar a dudas, la finalidad de discriminar una amplia variedad de odorantes de distinta naturaleza química. Todos los receptores presentan la misma estructura común, son proteí-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nas con siete dominios de transmembrana capaces de asociarse con proteínas G de membrana. Además, todos los receptores comparten secuencias de aminoácidos comunes, aunque cada receptor específico presenta sus singularidades.

La unión del odorante a una proteína receptora da lugar a la activación de una proteína G de membrana específica, denominada G_{olf}, que, inmediatamente, promueve la activación de la adenilato ciclasa tipo III. Esta última cataliza la síntesis de AMPc a partir del ATP, que ocasiona la apertura de un canal iónico en la membrana plasmática sensible a nucleótidos cíclicos. La apertura de este canal permite la entrada de sodio y calcio desde el medio extracelular en los cilios de la célula receptora, lo que contribuye a la despolarización de la membrana plasmática y a generar el potencial de receptor. Adicionalmente, la entrada de calcio en los cilios da lugar a la activación de un canal de cloruro activado por calcio. Aunque en la mayoría de las células, la apertura de canales de cloruro da lugar a la entrada de este anión, dado que el potencial de membrana celular suele ser más positivo que el potencial de equilibrio para el cloruro, las células olfatorias mantienen una elevada concentración intracelular de cloruro (aproximadamente 50 mM), próxima a la concentración de cloruro en el moco que rodea externamente los cilios de las células olfatorias, por lo que en condiciones fisiológicas, la apertura de canales para cloruro activados por calcio causa la salida de iones cloruro desde los cilios, contribuyendo a incrementar la despolarización de la membrana de la célula.

Sorprendentemente, los canales iónicos activados por el AMPc en los cilios de los receptores olfatorios son más permeables a calcio que al mismo sodio. La entrada de calcio, además de los efectos celulares mencionados en el párrafo anterior, estaría relacionada con la adaptación del receptor y la terminación de la señal generada por el estímulo olfatorio, como se menciona más adelante.

El potencial de receptor generado en la neurona olfatoria despolariza el segmento inicial del axón, con lo que induce la apertura de canales dependientes de voltaje, iniciando la transmisión del impulso nervioso.

Como se describió en el sentido del gusto, la activación de un receptor de membrana acoplado a una proteína G tiene un efecto multiplicador de la excitación generada por un estímulo oloroso, de modo que una concentración minúscula de un estímulo tiene un impacto elevado sobre el potencial de membrana de la célula receptora, lo cual explica la elevada sensibilidad de las neuronas olfatorias. Una de las características del olfato es la pequeña cantidad de estímulo que se requiere para provocar la sensación olfatoria. Esto es debido a que el umbral de excitabilidad de los receptores olfatorios es muy bajo. Por ejemplo, el olor a ajos, debido principalmente al contenido de metilmercaptano, se percibe a concentraciones de 4×10^{-11} mg/ml de aire. Debido a su bajo umbral de excitación, esta sustancia se mezcla con el gas natural para poder detectar de forma inmediata los escapes de gas. No obstante, si bien el umbral de excitación para la sensación olfatoria es extremadamente bajo, es destacable que concentraciones de una sustancia olorosa de entre 10 y 50 veces el valor umbral produce la intensidad olfatoria máxima, a diferencia de otros sentidos, que ofrecen un amplio rango de sensibilidad. Este fenómeno podría estar relacionado con el hecho de que el olfato está más relacionado con la presencia o ausencia de una determinada sustancia que con la determinación cuantitativa de su concentración.

Los fenómenos de adaptación del receptor olfatorio son muy acusados y ocurren con gran rapidez, de modo que, tras de un corto periodo de tiempo de permanencia en un ambiente que posee un determinado estímulo oloroso, el individuo deja de percibir el olor. Alrededor del 50 % de los receptores olfatorios se adaptan en el primer segundo después de la exposición al estímulo oloroso y a partir de ese momento lo hacen con cierta lentitud; pero incluso ante ciertos olores intensos se puede producir insensibilidad total alrededor de un minuto después de la exposición. La disminución de la sensibilidad estaría relacionada aparentemente con procesos de adaptación que tienen lugar tanto en el sistema nervioso central como en los receptores olfatorios.

Aunque los mecanismos que subyacen a la adaptación olfativa aún no se conocen en su totalidad, los estudios realizados indican que la adaptación estaría mediada por los mismos segundos mensajeros que participan en la transducción del estímulo olfatorio. En primer lugar, se ha descrito que la síntesis de AMPc tras la activación de un receptor de membrana por un odorante es transitoria, alcanzando su máxima concentración citoplasmática unos cincuenta milisegundos tras la activación del receptor y retornando rápidamente a la concentración previa a la estimulación. Son múltiples los mecanismos que contribuyen a la rápida disminución de la concentración de AMPc citoplasmático, incluyendo la internalización del receptor de membrana en organelas intracelulares mediada por la proteína β-arrestina, la fosforilación del receptor por la proteína cinasa dependiente de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

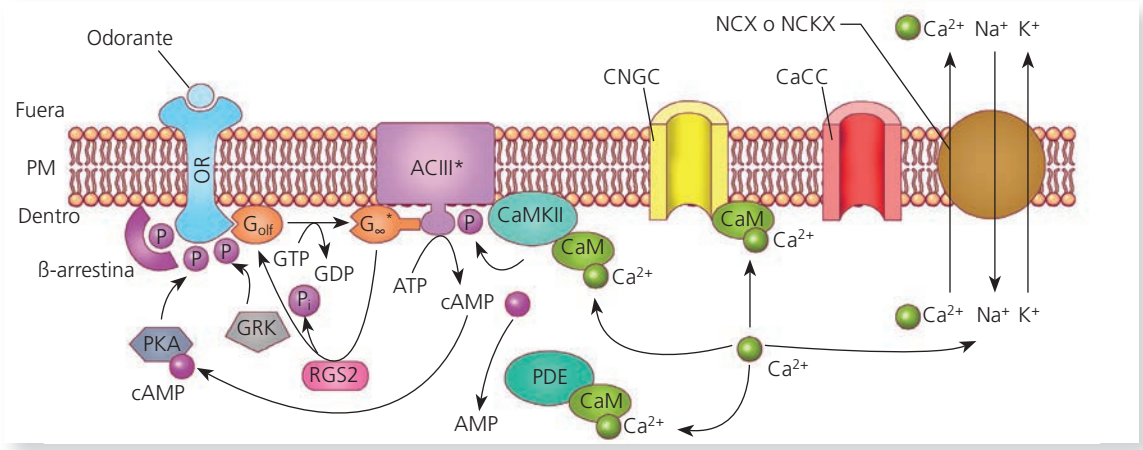


Figura 11.6 Mecanismo de adaptación de la señal olfatoria. ACIII: adenilato ciclasa de tipo III; PKA: proteína cinasa A; GRK: proteína cinasa de receptores acoplados a proteínas G; CaM: calmodulina, CaMKII: proteína cinasa dependiente de calcio y calmodulina de tipo II; CNGC: canal activado por nucleótidos cíclicos; CaCC: canal de cloruro activado por calcio; NCX: intercambiador de sodio/calcio; NCXK: intercambiador de sodio/calcio dependiente de potasio; PDE: fosfodiesterasa.

AMPc (proteína cinasa A) o la proteína cinasa de los receptores acoplados a proteínas G (GRK, del inglés *G protein-coupled receptor kinase*) y la inactivación la proteína G_{olf}. Además, el ion calcio desempeña un papel esencial en el mecanismo de adaptación, actuando sobre distintos componentes de la cascada de señalización. Como se ha mencionado con anterioridad, el calcio entra en los cilios de las neuronas sensitivas a través de los canales iónicos activados por el AMPc, que son permeables a cationes mono y divalentes como el sodio y el calcio. Estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que el aumento en la concentración de calcio en el interior de los cilios olfatorios en el rango de micromolar reduce la afinidad de dichos canales por el AMPc, de modo que la entrada de calcio a través de los canales activados por el AMPc desencadena un mecanismo de retroalimentación negativa mediada por calcio que reduce la sensibilidad de los canales al AMPc, reduciendo la probabilidad de que los canales se abran y finalizando la despolarización celular. El incremento en la concentración de calcio en el interior de los cilios olfatorios también induce la desensibilización de la adenilato ciclasa de tipo III, o el incremento en la actividad de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, enzimas que hidrolizan el AMPc a AMP (figura 11.6). Las acciones del ion calcio están mediadas por la unión a calmodulina y la activación de proteínas cinasas como la cinasa dependiente de calcio y calmodulina de tipo II (CaMKII). Finalmente, la célula extrae el calcio a través del intercambio por sodio mediante dos tipos de intercambiadores, el intercambiador sodio/calcio y el intercambiador sodio/calcio dependiente de potasio, con lo que la concentración citoplasmática de calcio retorna de nuevo a valores basales.

Las neuronas olfatorias responden ante una variedad de estímulos, lo cual viene determinado por la expresión de un número particular de tipos de receptores olfatorios. Por esta razón, algunas neuronas olfatorias son sensibles a determinados estímulos, mientras que otras son activadas por odorantes diferentes. Además, las neuronas olfatorias presentan diferentes umbrales de excitación ante los odorantes, de modo que algunas células responden a concentraciones muy bajas de estímulo y otras únicamente lo hacen a concentraciones superiores. Estas características explican por qué la percepción de un olor puede variar en función de su concentración. No obstante, el mecanismo fisiológico que permite discernir entre la activación de distintos receptores olfatorios presentes en una misma neurona sensitiva, así como la concentración del odorante, aún no está claro. Posiblemente, en la capacidad de discernir la identidad y concentración de un determinado odorante intervengan otros factores, como la localización de las neuronas sensitivas que expresan receptores para distintos odorantes (codificación espacial) y la codificación temporal mediada por la frecuencia de potenciales de acción generados.

Vías y centros de la sensibilidad olfatoria

Las células olfatorias tienen axones delgados no mielinizados que se extienden hasta el encéfalo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

agrupándose con los axones próximos. Dichos axones forman troncos nerviosos finos que atraviesan la lámina cribosa del etmoides hasta alcanzar el bulbo olfatorio, tejido cerebral situado encima del etmoides, donde establecen sinapsis con las células mitrales, de gran tamaño, y las células en penacho allí existentes. Las áreas del bulbo donde se producen las sinapsis se llaman glomérulos. Dada la desproporción numérica de los diferentes tipos de células (20.000-25.000 axones de células olfatorias, 15-25 células mitrales y 60-70 células en penacho), en el bulbo sufren una extraordinaria convergencia, a pesar de que los diferentes olores evocan actividades eléctricas en regiones diferentes del bulbo.

Las dendritas de las células mitrales y las células en penacho reciben sinapsis de las células receptoras olfatorias. Las células mitrales y de penacho establecen también sinapsis excitatorias con células periglomerulares y granulares, las cuales a su vez establecen sinapsis inhibitorias con células mitrales de glomérulos vecinos. Las células mitrales y en penacho envían axones a través del tracto olfatorio o cintilla olfatoria hasta estructuras superiores del sistema nervioso central. El bulbo olfatorio recibe axones del bulbo olfatorio contralateral. Concretamente se envían señales a las células periglomerulares y granulares que, a su vez, remitirán señales inhibitorias hacia los glomérulos para evitar la excitación de las células mitrales y de penacho, colaborando de este modo a la adaptación de la señal olfatoria.

El tracto olfatorio se interna en el encéfalo en una zona próxima a la unión entre el mesencéfalo y el cerebro, desde donde se ramifica dando lugar a tres vías nerviosas (figura 11.7). La primera de ellas se dirige hacia el área olfatoria medial (vía más primitiva o arcaica), la segunda se dirige en sentido lateral hacia el área olfatoria lateral (vía antigua) y la tercera se dirige al tálamo y la corteza (vía moderna o más evolucionada).

El área olfatoria medial es una estructura nerviosa formada por un grupo de núcleos, entre los que destacan los núcleos septales, que se encuentra situada inmediatamente delante del hipotálamo. Constituye la región más primitiva del sistema olfatorio y está relacionada con el comportamiento básico. Esta área tiene vínculos con el sistema límbico, tálamo, núcleos del tallo encefálico y corteza temporal y frontal y parece regular las respuestas y comportamientos más primitivos relacionados con los estímulos olorosos, tales como lamerse los labios, salivar y otras reacciones a la alimentación asociadas al olor de la comida.

El área olfatoria lateral está compuesta por las cortezas prepiriforme, piriforme y entorrinal, junto con una parte de los núcleos amigdalinos. El área piriforme es considerada frecuentemente como la corteza olfatoria primaria, sus proyecciones hacia la corteza cerebral en la porción anteriomedial del lóbulo temporal están, presumiblemente, implicadas en la discriminación olfativa y percepción olfatoria consciente. Desde el área olfatoria lateral también salen vías nerviosas hacia el sistema límbico,

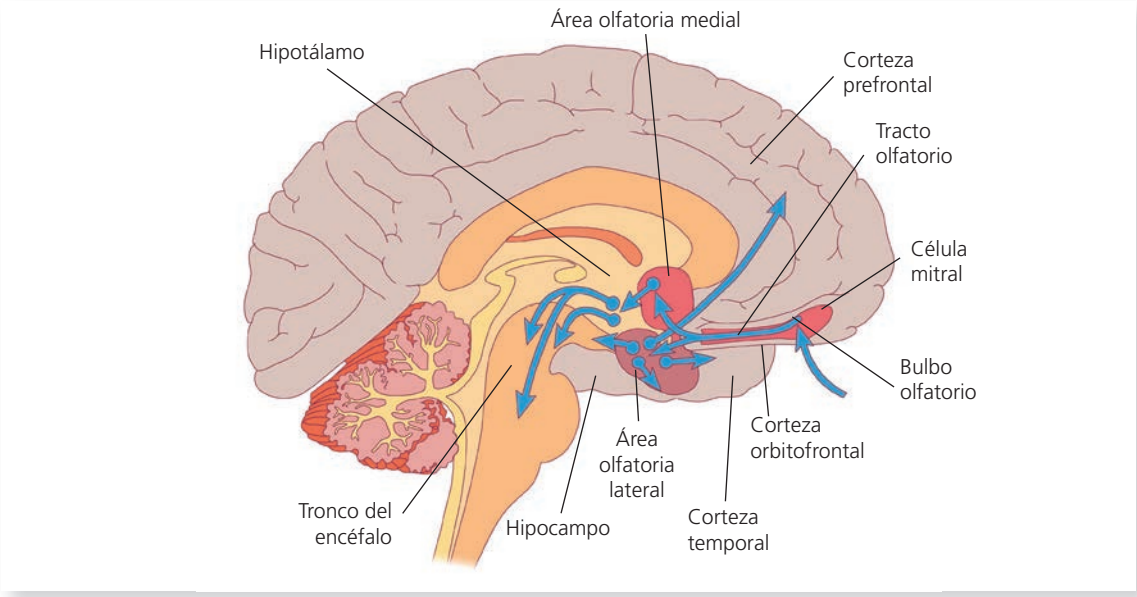


Figura 11.7 Vías y centros de la sensibilidad olfatoria.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

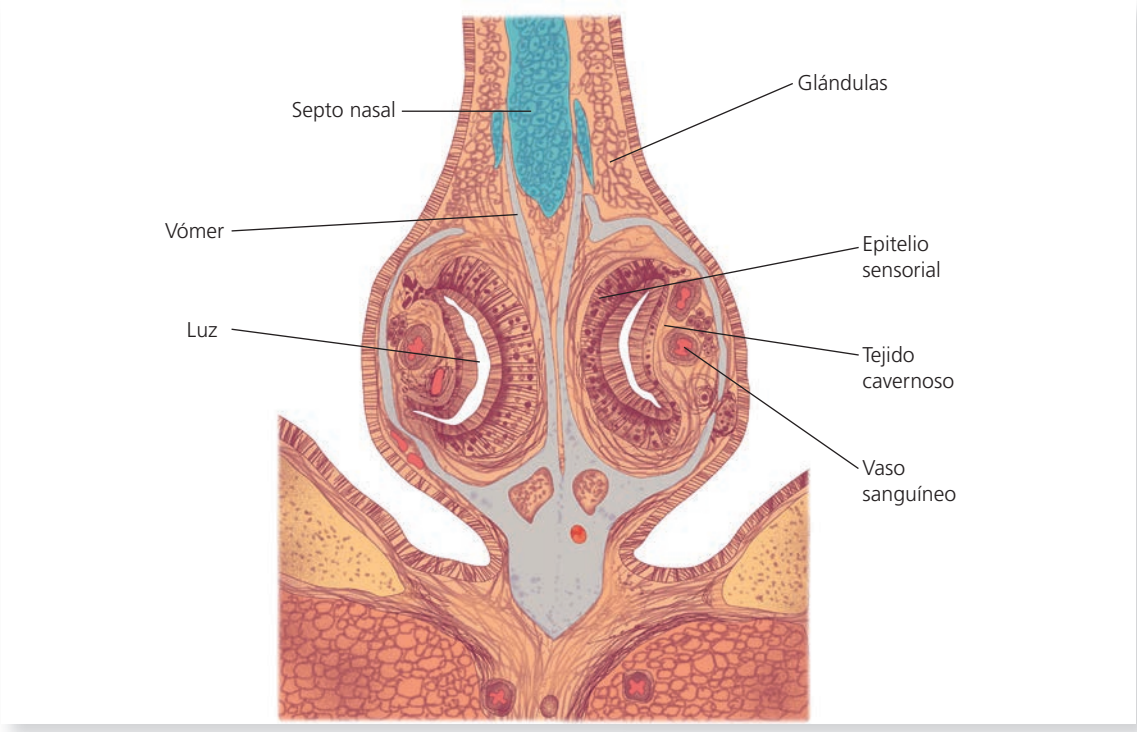


Figura 11.8 Sección de la región basal del tabique nasal del ratón mostrando el órgano vomeronasal encapsulado en el hueso vómer.

especialmente hacia las regiones del hipocampo relacionadas con la capacidad de aprender a disfrutar o rechazar ciertos alimentos en función de la experiencia previa.

Además de las áreas olfatorias anteriormente mencionadas, se ha descrito una vía más evolucionada, que atraviesa el tálamo a través del núcleo dorsomedial y llega a la corteza orbitofrontal, que podría estar relacionada con la percepción consciente y el análisis de los olores. Este sistema moderno es el que más se asemeja a los demás sistemas sensoriales corticales.

Se ha descrito que determinadas fibras nerviosas se proyectan desde las áreas olfatorias del cerebro hacia los bulbos olfatorios en sentido descendente, estableciendo sinapsis inhibidoras con las células mitrales y en penacho, con objeto de acentuar la capacidad de discriminar entre distintos olores.

ÓRGANO VOMERONASAL

Algunas especies liberan al medio que las rodea sustancias químicas, denominadas feromonas, con la finalidad de influir en el comportamiento social y sexual de otros miembros de la misma especie. Dichas feromonas desempeñan un papel muy relevante en la fisiología reproductiva, influyendo en aspectos tan importantes como el ciclo estral o la receptividad de las hembras para el apareamiento en diversas especies de mamíferos. La recepción de las feromonas tiene lugar a través de dos sistemas olfatorios, el sistema principal, descrito anteriormente, y el sistema olfatorio accesorio o sistema vomeronasal. Este último está compuesto por dos órganos vomeronasales, pares, localizados en la base del tabique nasal, los nervios vomeronasales aferentes y los bulbos olfatorios accesorios.

El órgano vomeronasal es una estructura en forma de saco ciego, llena de líquido, encapsulada por el hueso vómer, del cual recibe su denominación, en la porción anterior del septo nasal (figura 11.8). Se cree que los receptores olfatorios del sistema vomeronasal se pueden estimular tanto por sustancias volátiles como por sustancias no volátiles que alcanzan el epitelio receptor disueltas en el moco. Debido a su ubicación el aire, no penetra en esta estructura a menos que se realice un gesto concreto denominado comportamiento de Flehmen, un tipo particular de movimiento de retracción en los labios en ungulados, félidos, y muchos otros mamíferos, que permite dirigir el aire hacia el órgano vomeronasal. Adicionalmente, las moléculas disueltas en el moco de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cavidad nasal serían bombeadas hacia el interior del órgano vomeronasal mediante modificaciones en el volumen sanguíneo local en el cuerpo cavernoso que inducen variaciones en la luz del órgano.

Las células receptoras son similares a las células olfatorias anteriormente descritas, si bien, estas no presentan cilios en la región externa existiendo únicamente microvellosidades en la parte receptora. Al igual que con otros sistemas olfativos, los mensajes químicos se detectan por su unión a receptores específicos acoplados a la proteína G de membrana. Los axones de las neuronas del órgano vomeronasal forman un haz en el nervio vomeronasal que se dirige hacia el bulbo olfatorio vomeronasal o bulbo olfatorio accesorio.

El bulbo olfatorio accesorio es una región localizada anexa al bulbo olfatorio principal. Las células mitrales del bulbo accesorio envían sus axones casi exclusivamente hacia el núcleo amigdalino, desde donde se proyectan hasta el hipotálamo. Esta distribución anatómica sugiere que las señales originadas por la recepción de sustancias por el órgano vomeronasal acceden a regiones del hipotálamo relacionadas con el comportamiento reproductor sin hacer consciente su percepción.

Como se ha mencionado anteriormente, desde el punto de vista funcional, el órgano vomeronasal está principalmente relacionado con la detección de feromonas, y por tanto, en la regulación de la reproducción y del comportamiento social. Estudios realizados en hámsteres han puesto de manifiesto que la sección del nervio vomeronasal en los machos altera el comportamiento sexual. En el ser humano se ha especulado sobre el papel vestigial del órgano vomeronasal en comparación con otros mamíferos, aunque existen evidencias que indican que este órgano no se atrofia y permanece funcional durante toda la vida del individuo otros indicios sugieren que no es así.

Aunque las neuronas sensitivas del órgano vomeronasal son similares a las del epitelio olfatorio, el mecanismo de transducción de señales presenta diferencias significativas. En primer lugar, las neuronas del órgano vomeronasal carecen de proteína G_{olf}, adenilato ciclasa tipo III y el canal catiónico activado por nucleótidos cíclicos. Se han descrito tres familias de receptores para feromonas en las neuronas sensitivas, denominados V1R, V2R y V3R, con más de 100 miembros identificados, y parece que cada neurona sensitiva expresa únicamente un tipo de receptor, aunque las neuronas que expresan distintos receptores se encuentran entremezcladas en el epitelio vomeronasal. Se trata de receptores con siete dominios de transmembrana, con estructura similar al de los receptores de las células del epitelio olfatorio, que se asocian a proteínas G de membrana. Los receptores V1R se expresan en neuronas sensoriales que expresan la proteína G_{ai2}, en tanto que los receptores V2R se expresan en neuronas que expresan la proteína G_{ao}.

Dado que las neuronas sensitivas del órgano vomeronasal carecen de canales catiónicos activados por nucleótidos cíclicos, la inyección experimental de AMPc en estas células no genera ninguna corriente catiónica despolarizante. La transducción de la señal generada por la ocupación de los receptores de membrana parece estar mediada por la síntesis de inositol 1,4,5-trisfosfato, que induce tanto la liberación de calcio desde depósitos intracelulares como la entrada de calcio a través de canales de membrana. La despolarización inicial da lugar a la apertura de canales de sodio y calcio sensibles dependientes de voltaje, que, a su vez, dan lugar a la liberación de neurotransmisor.

TRASTORNOS DEL GUSTO Y DEL OLFATO

Las alteraciones en la percepción de los olores y sabores son los trastornos que se presentan con mucha frecuencia, e impiden al individuo comunicarse adecuadamente con el medio que le rodea. Dado que ambos sentidos están íntimamente relacionados, de hecho la percepción del sabor de un alimento depende de las sensaciones gustativas, olfatorias y táctiles (la textura del alimento), las alteraciones de uno y otro sentido suelen afectar a la percepción de las características organolépticas del alimento.

Entre los trastornos del gusto se encuentran: la hipogeusia, que consiste en la disminución de la sensibilidad gustativa, la ageusia o pérdida completa del sentido del gusto y la disgeusia, que consiste en la distorsión del gusto. Las causas de estas alteraciones son muy variadas incluyendo procesos inflamatorios, neoplasias, intoxicaciones, traumatismos, quemaduras o alteraciones degenerativas, entre otras.

Por otro lado, los trastornos del olfato incluyen la hiposmia o disminución de la sensibilidad olfatoria, la anosmia, que se define como la ausencia del sentido del olfato, la parosmia o disosmia, que consiste en la distorsión del sentido del olfato y las alucinaciones olfatorias, término que se emplea para definir la percepción de olores que no son reales o que no están presentes. Las causas de estas alteraciones son similares a las descritas con anterioridad para el sentido del gusto, añadiendo aquellos síndromes orgánicos que son más exclusivos de las alucinaciones olfatorias, tales como la epilepsia del lóbulo temporal o las auras migrañosas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear, M.F.; Connors, B.W.; Paradiso, M.A. *Neuroscience: Exploring the Brain.* 4ª edición, 2015. Wolters Kluwer, Nueva York.
- Cunningham, J. *Fisiología veterinaria.* 2014. Elsevier, Madrid.
- Doving, K.B.; Trotier, D. "Structure and function of the vomeronasal organ". *The Journal of Experimental Biology* 201, 1998, 2913–2925.
- Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado De Fisiología Médica.* 2014. Elsevier, Madrid.
- Hill, R.W.; Wise, G.A.; Anderson, M. *Fisiología Animal.* 2006. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T.M. *Principios de neurociencia.* 5ª edición, 2001. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Kaupp, U.B. "Olfatory signalling in vertebrates and insects: differences and commonalities". *Nature Reviews Neuroscience* 11, 2010, 188-200.
- Moyes, C.D.; Schulte, P.M. *Principios de Fisiología animal.* 2007. Pearson-Addison Wesley, Madrid.
- Purves. D.; Augustine, G.J.; Fitzpatrick, D.; Hall, W.C.; LaMantia, A.S.; McNamara, J.O.; Williams, S.M. *Neuroscience.* 3ª edición, 2004. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Tortora, G.; Derrickson, B. *Principios de Anatomía y Fisiología.* 2006. Editorial Médica Panamericana Madrid.
- Touhara, K.; Vosshall, LB. "Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors". Annu. *Rev. Physiol.* 2009, 71:307-332.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 12

Funciones motoras de la médula espinal y del tronco del encéfalo

Sergio Agüera Carmona

Contenidos:

- **Médula espinal: generalidades, tipos de neuronas medulares, preparación experimental de animal espinal y reflejos espinales.**
- **Tronco del encéfalo: generalidades, animal experimental descerebrado, funciones generales del tronco del encéfalo y reflejos del tronco del encéfalo.**
- **Sentido del equilibrio: aparato vestibular, reflejos posturales vestibulares, reflejos posturales no vestibulares y vías vestibulares.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El sistema nervioso de los animales puede dividirse en 2 grupos: el sistema nervioso vegetativo (SNV) para la regulación de las vísceras, y los movimientos involuntarios y el sistema nervioso somático (SNS) para el control de los músculos que controlan el equilibrio y el movimiento voluntario.

La parte del sistema nervioso que rige las funciones viscerales del cuerpo se llama sistema nervioso vegetativo (SNV) porque sus efectos se manifiestan principalmente en vísceras y funciones vegetativas, y por ser independiente de la voluntad del animal al operar de forma no consciente. Este sistema está, en gran parte, al servicio de la homeostasis y participa en la regulación de funciones tales como circulación sanguínea, respiración, motilidad y secreciones digestivas, producción e orina, micción, sudoración, termorregulación, intensidad del metabolismo, expresión emocional, actividad sexual, etc., mediante sus efectos sobre el miocardio, músculo liso de toda clase de órganos, cambios enzimáticos y células secretoras.

El SNV es regulado por centros nerviosos localizados en tres niveles: tronco del encéfalo, sistema límbico e hipotálamo, que es el regulador principal del vegetativo. Algunos centros de la corteza tienen la capacidad de influir sobre el control de las funciones vegetativas.

Por otra parte, el sistema nervioso somático (SNS) se encarga de controlar, de manera voluntaria, los músculos esqueléticos de todo el cuerpo especialmente importantes para mantener el equilibrio y para el movimiento preciso. Este control motor se realiza a tres niveles: médula espinal, tronco del encéfalo y corteza cerebral.

El primer nivel de integración es la médula espinal, donde se integran las respuestas reflejas del mismo lado del cuerpo (ipsilateral) y por donde descienden las vías motoras (piramidales), procedentes de la V capa de la corteza motora, del lado contrario del cuerpo (contralaterales) donde se encuentran las neuronas piramidales gigantes o células de Betz.

El siguiente nivel de integración es el tronco del encéfalo (tallo encefálico en la especie humana). En este nivel se controlan las funciones motoras del eje del cuerpo (cuello, dorso y cadera) del lado contrario. También en el tronco se integran casi todas las funciones vegetativas con ayuda del hipotálamo y el sistema límbico, además de controlar el estado de vigilia-sueño, gracias a una cadena de neuronas directas que van desde la médula oblongada hasta la corteza sensorial (somatoestésica). Este sistema se llama sistema activador reticular ascendente (SARA), que es un sistema rápido y directo; el sistema de proyección talámico difuso (SPTD) es un sistema más lento porque recambia en el tálamo, pero más efectivo, porque despierta a todas las áreas de la corteza (visual, auditiva, etc.).

El último nivel de integración es la corteza motora (derecha e izquierda), donde se planifican y controlan las respuestas "inteligentes" de complicación máxima. Es el lugar donde se logra el control de los movimientos finos, precisos y voluntarios de manos y patas del lado contrario. Si el movimiento que se controla es un movimiento rápido, como por ejemplo el galope de un caballo, la corteza necesita del cerebelo, que a su vez se ayuda de tres estructuras:

a) El aparato vestibular del oído interno, que equilibra y controla los movimientos de la cabeza (lineales y angulares).
b) Los propioceptores, que informan en tiempo real de la tensión y longitud de los músculos (huso muscular), ángulo de las articulaciones (órganos terminales de Ruffini), tensión de los tendones (órgano tendinoso de Golgi) y de la velocidad de la articulación (corpúsculos de Paccini).
c) La vista, que complementa a las otras estructuras para que la corteza motora realice los ajustes necesarios para que el caballo, a pleno galope, mantenga el equilibrio.

Por otra parte, para los movimientos más lentos la corteza se ayuda de los ganglios basales (núcleo caudado, putamen y globo pálido) y los núcleos de ayuda cortical como son los núcleos olivares y los núcleos reticulares del puente, núcleo rojo y sustancia negra.

MÉDULA ESPINAL

La médula espinal no es un mero conductor de señales sensitivas al cerebro (vías aferentes), ni de señales motoras (vías descendentes) hasta ella. De hecho, sin los circuitos especiales de la médula, ni siquiera los sistemas de control motor pueden llevar a cabo movimiento intencionado alguno, y cada día la médula tiene un mayor protagonismo en el control motor.

La médula espinal se encuentra protegida por las meninges y flotando en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Es un cordón cilíndrico, rodeado por la columna vertebral, que camina desde el *foramen magnum* del occipital al hueso sacro. Su consistencia es muy friable y frágil a los traumatismos; de aquí su importancia en patología.

Al corte transversal (figura 12.1) presenta dos zonas: la **sustancia gris** (SG), que está en el interior en forma de "H" o alas de mariposa, con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

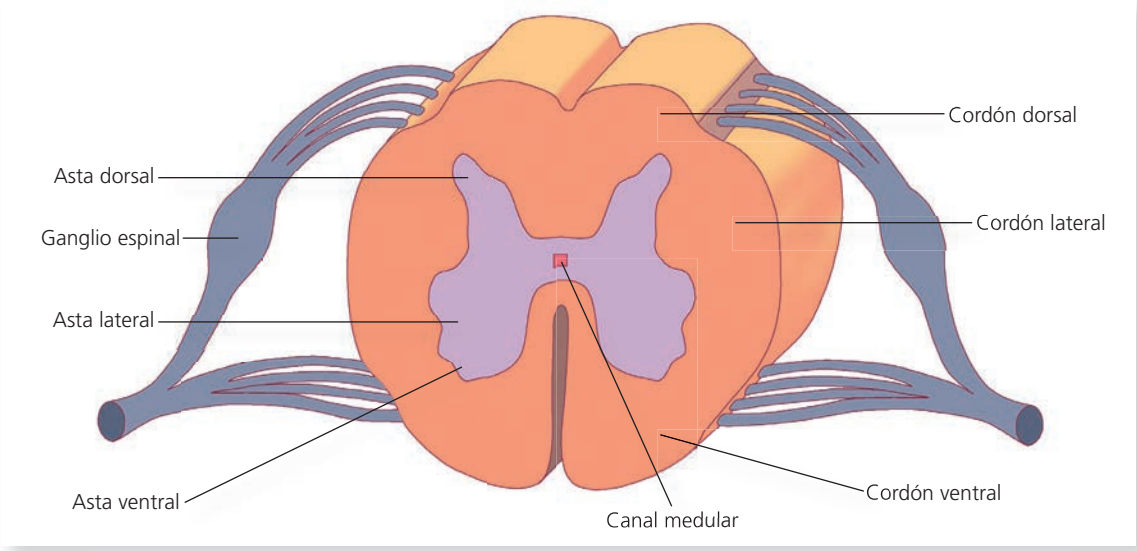


Figura 12.1 Corte transversal de la médula espinal.

su luz central llena de LCR, y la **sustancia blanca** (SB), que reviste a la gris. La SG debe su color a la presencia de somas neuronales, dendritas y terminales presinápticos (sin mielina) en tres porciones: asta dorsal, asta lateral y asta ventral. Por ello, la SG recambia la información sensitiva (ascendente, en las astas dorsales), motora (descendente, en las astas ventrales) o visceral (en las astas laterales). La SG es el área integradora para los reflejos medulares y otras funciones motoras.

La SB debe su color a la presencia de axones con sus vainas de mielina que se agrupan en tres tipos de cordones: cordón dorsal, cordón lateral y cordón ventral. Por estos cordones circulan los haces ascendentes y descendentes, ya sea para la regulación sensitiva (dorsales), visceral (laterales) o motora (ventrales).

Tipos de neuronas medulares

Cada segmento de la médula espinal tiene varios millones de neuronas en su SG. Además de las neuronas sensoriales (de la corteza sensorial), existen en la médula espinal tres tipos de neuronas más: neuronas motoras (motoneuronas alfa y gamma) del asta ventral, e interneuronas muy numerosas y repartidas por todas las astas (dorsales, laterales y ventrales).

Las motoneuronas tienen cuatro diferencias con respecto a otras neuronas:

1) Mayor tamaño del cuerpo celular.
2) Mayor longitud y tamaño de las dendritas.
3) Mayor longitud y tamaño del axón; y
4) Mayor número de terminales presinápticos (hasta 100.000); además, cada botón presináptico tiene suficiente número de moléculas de NT (Ach) para transmitir 10.000 impulsos de forma simultánea.

Existen dos tipos diferentes de motoneuronas: alfa (α) y gamma (γ):

1) Las motoneuronas alfa (neuronas motoras alfa). Se localizan en cada segmento de las astas ventrales de la SG medular, tienen un considerable tamaño e inerva las fibras de los músculos esqueléticos (fibras musculares extrafusales) para la contracción muscular. Las motoneuronas alfa originan grandes fibras nerviosas tipo Aa, cuyo diámetro varía entre 9-20 micras, e inervan las grandes fibras de músculos esqueléticos. Así, por ejemplo, la estimulación de una sola fibra nerviosa alfa excita de 3 a 150 fibras de músculo esquelético.
2) Las motoneuronas gamma (neuronas motoras gamma) son más pequeñas y están en menor número que las alfa. Sus fibras, de 5-9 micras de diámetro, inervan las fibras musculares especiales que se encuentran dentro del músculo o fibras musculares intrafusales, en número de 3-12. Estas fibras forman parte del huso muscular, que es un propioceptor que informa de los cambios que se producen en el músculo cuando está exclusivamente en reposo.

La contracción de las fibras musculares intrafusales por las motoneuronas gamma difiere de la contracción de las fibras musculares esquelé-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ticas por las motoneuronas alfa en tres aspectos importantes:
a) no contribuyen a la tensión muscular debido a su escaso número,
b) solo se contraen cerca de sus extremos y no en la región central y
c) solo responden a impulsos de las motoneuronas gamma.

3) Las interneuronas están presentes en todas las áreas de la SG medular: en las astas dorsales, laterales y ventrales. Son muy numerosas (30 veces más que las motoneuronas), pequeñas y muy excitables, ya que muestran a menudo actividad espontánea. La mayoría de las señales sensoriales que entran en la médula se transmiten en primer lugar a las interneuronas, donde son procesadas (se integran con otros haces, interneuronas, etc.), y después llegan a las motoneuronas para controlar su función. Las conexiones entre las interneuronas y las motoneuronas son responsables de muchas de las funciones integradoras de la médula.

Preparación experimental de animal espinal y reflejos espinales

El animal espinal es una preparación experimental para el estudio de los reflejos espinales. Para ello, se utiliza un perro vivo de tamaño medio al que se secciona transversalmente, de forma completa y bajo anestesia general, la médula espinal. Podemos hacer dos tipos de preparaciones según el nivel medular donde se realice la sección: alta y baja.

1) En la preparación alta se efectúa la sección completa a nivel de la articulación atlanto-occipital. Este tipo de animal espinal necesita de respiración asistida al estar afectados sus centros respiratorios del tronco del encéfalo. Se dice que es una preparación "aguda" porque dura poco tiempo. En este ensayo experimental se pueden estudiar los reflejos de los miembros torácicos y pelvianos.

2) En la preparación baja, la sección se realiza a nivel de la vértebra torácica T12, por detrás del nervio frénico (permite los movimientos del diafragma). No necesita respiración asistida y se dice que es una experiencia "crónica", pues el animal aguanta en esta situación mucho tiempo. Esta prueba sirve especialmente para comprobar los reflejos del tercio posterior.

Siempre e inmediatamente después de la preparación del animal espinal, al seccionar completamente la médula, se produce el llamado choque espinal (shock espinal). En esta situación el animal se encuentra en inexcitabilidad, pues no responde ante ningún tipo de estímulo, sea cual sea su naturaleza o intensidad. El mecanismo de producción del choque, más que al trauma o a la hipotensión por posible hemorragia y pérdida de presión sanguínea, se debe a la interrupción de las vías descendentes. Es decir, después de que ha perdido su fuente de impulsos, la médula restituye su excitabilidad. Las especies más evolucionadas son las que sufren durante más tiempo el choque; así, por ejemplo, en primates y seres humanos puede durar de 2 a 3 semanas, e incluso el paciente puede no salir de él. En carnívoros, como el perro y el gato, el choque puede durar de 1 a 2 horas. En cambio, en otras especies como la rana el choque dura 3 minutos como máximo.

Cuando el animal se está recuperando del choque, se pueden producir respuestas raras; así por ejemplo, si provocamos un reflejo motor es posible obtener una respuesta que nada tiene que ver con el reflejo, como puede ser la micción, defecación, etc.

En una preparación experimental de un animal espinal se pueden inducir varios tipos de reflejos: de locomoción, postulares y vegetativos.

1) Reflejos de locomoción de la médula espinal. Los más destacados son cuatro: reacción positiva de sostén, reflejo medular de enderezamiento, reflejo de la marcha y reflejo de rascado.
a) *Reacción positiva de sostén.* Si presionamos la planta de la pata de un animal espinal bajo, la extremidad se extiende contra la presión que se está aplicando. El animal puede llegar, incluso, a sostenerse de pie en postura rígida. En el mecanismo de producción de este reflejo está implicado un circuito intrínseco de interneuronas semejantes a las de los reflejos flexor y extensor cruzado.
b) *Reflejo medular de enderezamiento.* Se aprecia muy bien en el gato espinal. Cuando se le acuesta sobre un lado realizará movimientos incoordinados hasta que consigue levantarse hacia la posición erecta. Este movimiento nos indica que los reflejos complicados, como son los posturales, se integran en la médula espinal. Así, por ejemplo, un cachorro espinal con una preparación baja puede llegar a enderezarse por completo desde la posición de tumbado e incluso caminar sobre sus patas traseras.
c) *Reflejo medular de rascado.* Este reflejo se provoca en el perro espinal por aplicación de estímulos en la piel de la superficie del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

dorso. Cuando se estimula la piel, el animal descansa en las patas traseras y se rasca cerca del área estimulada. Si estimulamos en una zona distinta a la anterior, el animal se rasca en esa zona nueva concretamente. El estímulo se provoca con sensaciones de picor y cosquilleo, que originan dos movimientos diferentes: movimiento de ida y vuelta de la extremidad posterior y sentido de la posición que permite que la pata encuentre el punto exacto de la superficie corporal donde se produjo la irritación. Es un mecanismo medular complejo, pues sus circuitos oscilantes necesitan la excitación de 19 músculos diferentes de la extremidad para llevar la pata hasta donde se produce el picor.

d) *Reflejo medular de la marcha.* En perros espinales (figura 12.2) se ha conseguido provocar el movimiento de paso, de marcha e incluso de galope. Para demostrarlo se han seccionado experimentalmente sus nervios sensoriales y se ha seguido provocando la oscilación hacia atrás y hacia delante entre los músculos flexores y extensores. Este reflejo parece ser el resultado de la activación de circuitos de inhibición recíproca que oscilan entre los músculos agonista y antagonista dentro de la propia matriz de la médula. Es decir, la flexión hacia delante de la extremidad coincide con la inhibición recíproca del centro medular que controla los músculos extensores. Las almohadillas palmares y plantares y los propioceptores de las articulaciones actúan como sensores para regular la presión del pie y el ritmo de la marcha.

2) Reflejos posturales de la médula espinal. Todos los reflejos espinales son fácilmente demostrables en un animal espinal, e idénticos (excepto la influencia encefálica) a los de un animal vivo. Los reflejos pueden registrarse mediante un aparato de medida, representándose en una gráfica llamada miograma. Por tanto, un miograma es el registro de todas las modificaciones que se presentan en el músculo por unidad de tiempo (s), al aplicar un estímulo para conseguir un reflejo. Estos reflejos son importantes en medicina veterinaria para el diagnóstico clínico de lesiones tanto en los nervios como en los segmentos medulares afectados. Debemos interpretar las reacciones de dolor en el animal vivo, lo que indica una integración a nivel superior pues, como sabemos, estos reflejos también se producen en el animal espinal pero sin dolor. Los 7 reflejos medulares posturales más importantes son: reflejo de estiramiento, reflejo tendinoso de Golgi, reflejo flexor, reflejo extensor cruzado, reflejo perineal, reflejo del impulso extensor y reflejo del tono muscular.

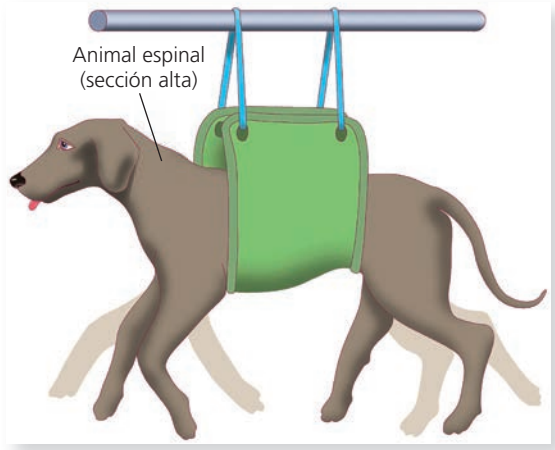


Figura 12.2 Animal espinal. Reflejo de la marcha.

a) *Reflejo rotuliano* (estiramiento, patelar o miotático) (figuras 12.3 y 12.4). Siempre que un músculo se estira, la excitación de sus husos musculares produce una contracción refleja de las grandes fibras musculares esqueléticas que lo rodean.

Con un ejemplo podemos comprender mejor su mecanismo: imaginemos el transporte de cerdos u ovejas en un camión, con los animales de pie por un recorrido sinuoso. Los músculos de sus piernas deben mantener el esqueleto erecto frente a la tracción gravitatoria. La flexión de una extremidad aplica un estiramiento a los receptores que están en sus músculos. En respuesta a este estiramiento y de forma refleja, las motoneuronas alfa excitan las fibras musculares esqueléticas de los músculos extensores para guardar el equilibrio.

El circuito básico de este reflejo es el más simple (figura 12.3): del huso muscular sale una fibra sensorial aferente tipo Ia, que penetra en la raíz dorsal de la médula, pasa directamente hasta el asta ventral de la SG y hace sinapsis directa con las mononeuronas alfa. Es un reflejo monosináptico y, por tanto, muy rápido. Además, en la raíz dorsal interviene una interneurona que, por medio de un circuito de inhibición recíproca, impide la contracción de los músculos antagonistas. Para provocar este reflejo (figura 12.4), se coloca al animal en decúbito lateral, se sostiene la pata por debajo del muslo y se percute con el martillo de reflejos sobre el tendón rotuliano

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

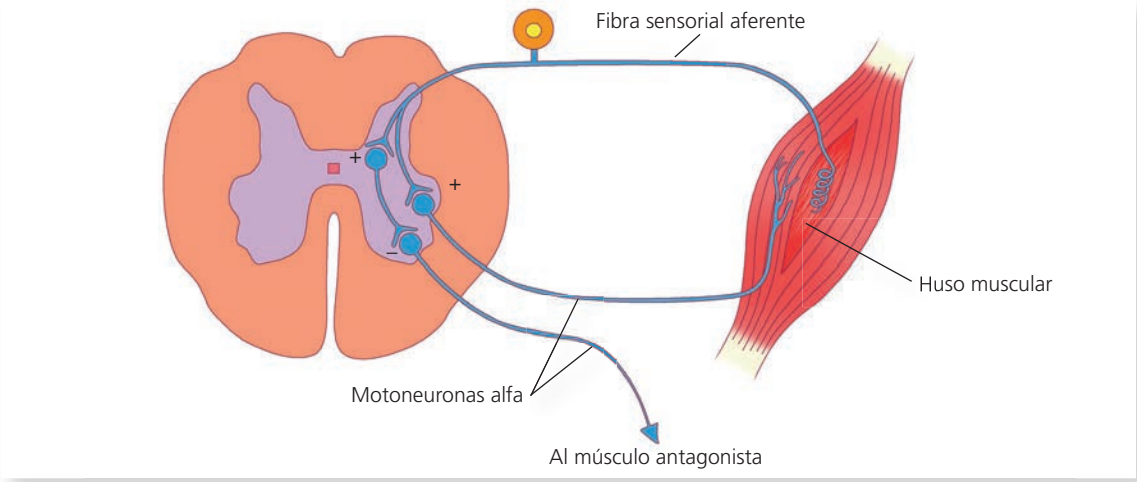


Figura 12.3 Esquema del reflejo de rotuliano.

Figura 12.4 Exploración del reflejo rotuliano.

(al golpear se estira el músculo cuádriceps y su huso muscular), lo que en condiciones normales provocará una rápida extensión de la pierna. Es un reflejo de gran aceptación exploratoria. De producirse alguna anomalía en este reflejo, los responsables serían los segmentos lumbares L_4 a L_6 de la médula y el nervio femoral de la pierna explorada.

b) *Reflejo tendinoso de Golgi* (miotático inverso) (figura 12.5). Este reflejo es de carácter defensivo, para evitar roturas musculares o tendinosas cuando el grado de contracción provocado por el reflejo de estiramiento (husos musculares) adquiere niveles peligrosos. En este reflejo, el órgano tendinoso de Golgi (situado en tendones y articulaciones) informa al SN de forma instantánea sobre el grado de tensión del tendón de inserción del músculo. Así pues, proporciona un mecanismo de retroalimentación negativa que impide el desarrollo de una tensión excesiva en el tendón de inserción del músculo.

Este reflejo es el responsable de evitar los desgarros musculares o la separación traumática de los tendones insertados en los huesos y las frecuentes roturas tendinosas en caballos de carreras, cuyos tendones han sido previamente infiltrados para evitar el dolor y la falta de rendimiento por cojera.

c) *Reflejo flexor* (de retirada, de dolor) (figura 12.6). Antes de explicar el reflejo flexor, conozcamos previamente un ejemplo práctico que abarca los reflejos flexor y extensor cruzado. Si un perro pisa un objeto punzante, automáticamente retira la extremidad por vía refleja (reflejo flexor) y aproximadamente 0,2 segundos después la extremidad contraria comienza a extenderse (reflejo extensor cruzado). La extensión de la extremidad opuesta empuja todo el cuerpo en dirección contraria al objeto que está produciendo el estímulo doloroso.

El reflejo flexor se demuestra colocando al perro en decúbito lateral y presionando suavemente los dedos lateral e interno de la pata, lo que provoca la flexión de la extremidad. Se puede emplear la mano del explorador o una pinza de presión. En el caso del caballo, se aprieta al casco con unas pinzas con cierta fuerza. En cualquiera de estas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

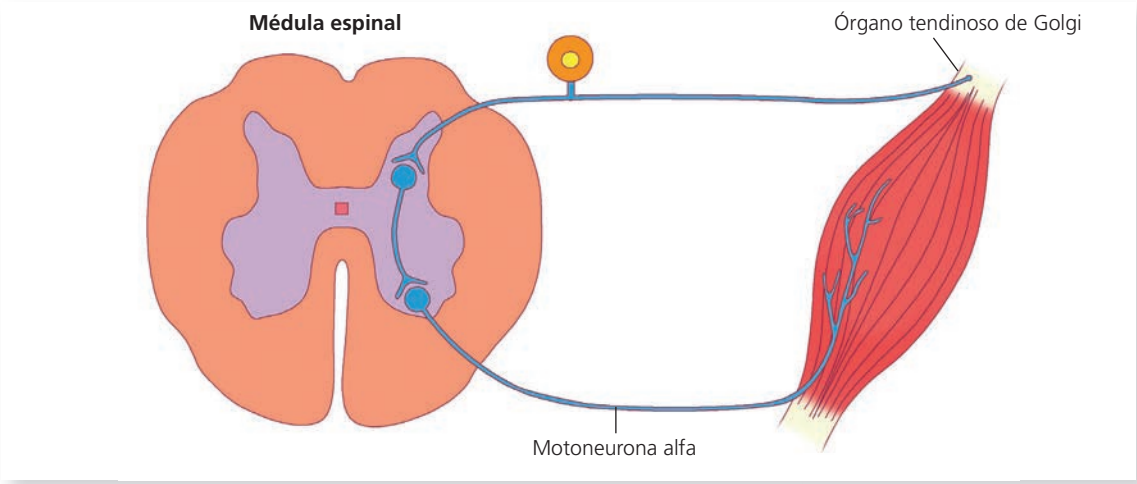


Figura 12.5 Reflejo tendinoso de Golgi.

situaciones, la reacción refleja siempre es la misma, es decir, la flexión de la extremidad.

Para que se produzca un reflejo flexor, deben intervenir varias sinapsis y circuitos (reflejos multisinápticos), por tanto, la respuesta motora ha de pasar por 3-4 interneuronas como mínimo antes de llegar a las motoneuronas, implicando a tres tipos de circuitos:

1. Circuitos divergentes para diseminar el reflejo a los músculos necesarios para la retirada.
2. Circuitos de inhibición recíproca para inhibir los músculos antagonistas.
3. Circuitos reverberantes que producen una descarga repetida y prolongada, incluso después de terminado el estímulo.

Si el reflejo se practica en los miembros torácicos, se comprueba la integridad de los segmentos espinales del plexo braquial del C6 al T1 y del nervio axial. Pero si se efectúa en los miembros pelvianos, se comprueba la integridad de los segmentos medulares L6 a S1 y del nervio ciático.

d) *Reflejo extensor cruzado.* Aparece unos 0,20 segundos después de que se produzca el reflejo flexor de una extremidad, observándose que el miembro opuesto se extiende. La extensión de la extremidad opuesta, evidentemente, puede impulsar todo el cuerpo, alejándose el animal del objeto que causa el estímulo doloroso.

Su mecanismo de acción consiste en producir la excitación de los músculos extensores y la inhibición de los flexores del miembro contralateral. Entre la neurona sensitiva de entrada y las neuronas motoras del lado opuesto de la médula, responsables de la extensión cruzada, hay muchas interneuronas; de aquí el tiempo transcurrido entre el reflejo flexor y el extensor cruzado. Por tanto, una vez más, es casi seguro que esta postdescarga resulta de circuitos reverberantes de las interneuronas.

Figura 12.6 Exploración del reflejo flexor.

e) *Reflejo perineal* (figura 12.7). Se produce al estimular la región anal de forma suave mediante una pinza, provocando una contracción del esfínter anal y de la cola. Este reflejo, de producirse adecuadamente, nos indica la normalidad de los **metámeros sacros S1 a S3 y de los nervios pudendos** (que controlan la vejiga, recto y ano).

f) *Reflejo del impulso extensor.* Se obtiene con facilidad en el perro. Consiste en apoyar la pata del animal sobre la palma del explorador y aplicarle un impulso brusco hacia arriba; el perro reacciona ofreciendo una ligera resistencia inicial, pero a continuación extiende

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 12.7 Exploración del reflejo perineal.

el miembro explorado. Con este reflejo podemos diagnosticar si existe algún problema en los segmentos medulares L6 a S1 y en el nervio ciático de las extremidades traseras.

g) *Reflejo de tono muscular.* Se llama tono muscular al grado de contracción de los músculos incluso en situación de reposo. Al presionar fuertemente con nuestros dedos los músculos de las extremidades, se produce una resistencia pasiva que tiende a conservar su longitud inicial. Este tipo de reflejo se emplea para apreciar que existe tono muscular.

3) Reflejos vegetativos. En el animal espinal, la médula puede entrar bruscamente en actividad, provocando una descarga masiva o reflejo en masa. Se puede producir por un estímulo intenso provocado en la piel o por la repleción de una víscera hueca de forma espontánea, como por ejemplo, la distensión anormal de la vejiga o intestino. El reflejo en masa incluye todas las partes de la médula espinal, y el tipo de respuesta es cuádruple, causando:

a) un espasmo flexor en todo el cuerpo,
b) evacuación de colon y vejiga,
c) elevación de la presión arterial hasta valores máximos, y
d) sudoración profusa.

Se desconoce el mecanismo neuronal que lo produce, pero este reflejo nos puede dar una idea de la importancia de la médula, al provocar la actuación de grandes masas de circuitos reverberantes que se excitan en casi todas las partes de la médula a la vez. Los síntomas desaparecen después de un tiempo, según la especie.

TRONCO DEL ENCÉFALO

El tronco del encéfalo (figura 12.8) (tallo encefálico en humanos) se establece como puente de unión entre la médula espinal y los hemisferios cerebrales. El tronco encefálico es una continuación de la médula, pero mientras en esta se separan sus centros (SG) de las vías (SB), en el tronco desaparece tal

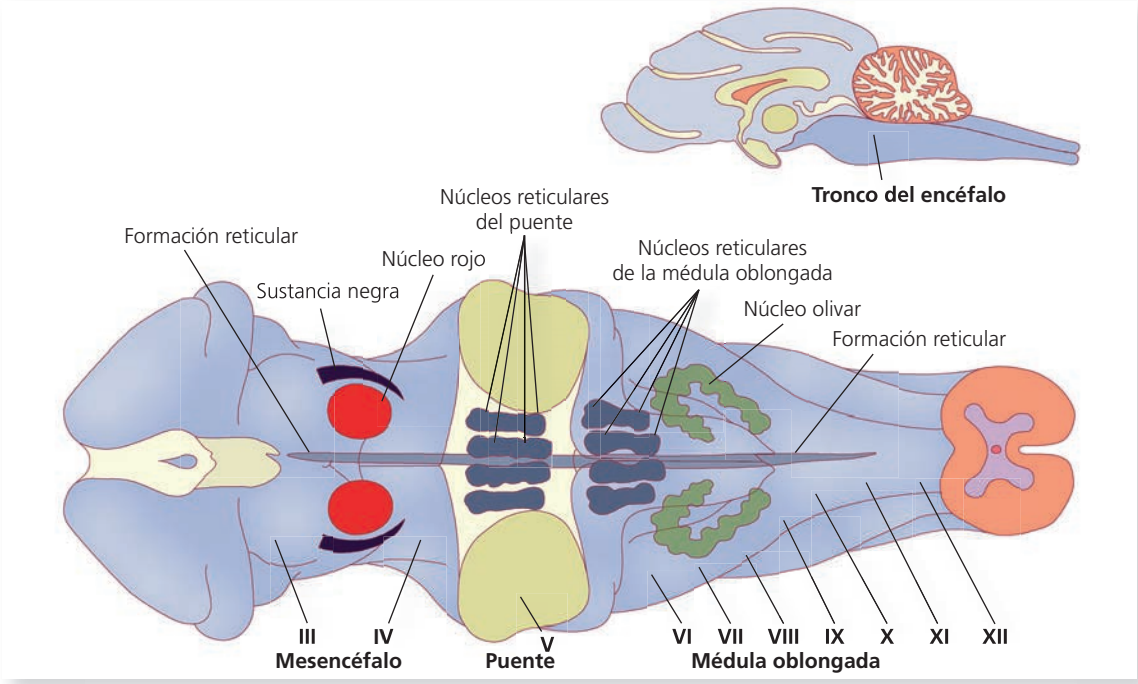


Figura 12.8 Vista lateral y dorsal del tronco del encéfalo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

limitación, mostrándose los tractos nerviosos entremezclados con los cuerpos neuronales. A través del tronco encefálico circulan la mayoría de las vías motoras y sensitivas que llevan información de y para el encéfalo. Es en este lugar donde las vías nerviosas se cruzan, de modo que cada mitad del encéfalo controla la parte opuesta del cuerpo.

La zona del tronco del encéfalo se divide en cuatro partes: médula oblongada, puente, pedúnculos cerebrales y mesencéfalo.

1) La **médula oblongada** (bulbo raquídeo) es una continuación, más ensanchada, de la médula espinal. De ella salen los pares craneales del VI al XII par craneal.

2) El **puente** (protuberancia) es el nexo de unión entre la médula oblongada y los pedúnculos cerebrales. A este nivel se encuentran los pedúnculos cerebelosos (tres pares) que ocupan parte del IV ventrículo; del puente emerge el V par craneal. En estas dos partes del tronco (1 y 2) destacamos cuatro pares de núcleos reticulares (dos pares de la médula oblongada y dos pares del puente) y otros cuatro de núcleos vestibulares (dos pares de la médula oblongada y dos pares del puente); todos ellos forman parte de la formación reticular o sistema reticular, en cuyo interior se encuentran varios millones de neuronas ordenadas en una especie de red encargada de supervisar todas las señales sensoriales y de filtrar y eliminar aquellas que no sean importantes. La formación reticular regula la conciencia.

3 y 4) Los **pedúnculos cerebrales** y el **techo mesencefálico** constituyen la última parte del tronco. De los pedúnculos salen dos pares de nervios craneales (III y IV) y dorsalmente a los pedúnculos se halla el techo mesencefálico conformado por cinco pares de colículos (dos rostrales, dos caudales y un brazo caudal). En el mesencéfalo citamos como estructura destacada el núcleo rojo.

Animal experimental descerebrado

El animal descerebrado ha servido para comprender la función motora del tronco del encéfalo, al igual que el animal espinal para estudiar la actividad de la médula y los reflejos espinales. Entre todas las descerebraciones (normalmente se emplea el gato como animal de experimentación) destacamos dos: baja y alta.

1) En la descerebración mesencefálica (baja), se efectúa la sección entre el diencéfalo y mesencéfalo, respetando el núcleo rojo (figura 12.9). El animal es incapaz de termorregular, pero muestra capacidad parecida a la normal para la locomoción y para conservar o recuperar la postura, aunque se observa alguna rigidez.

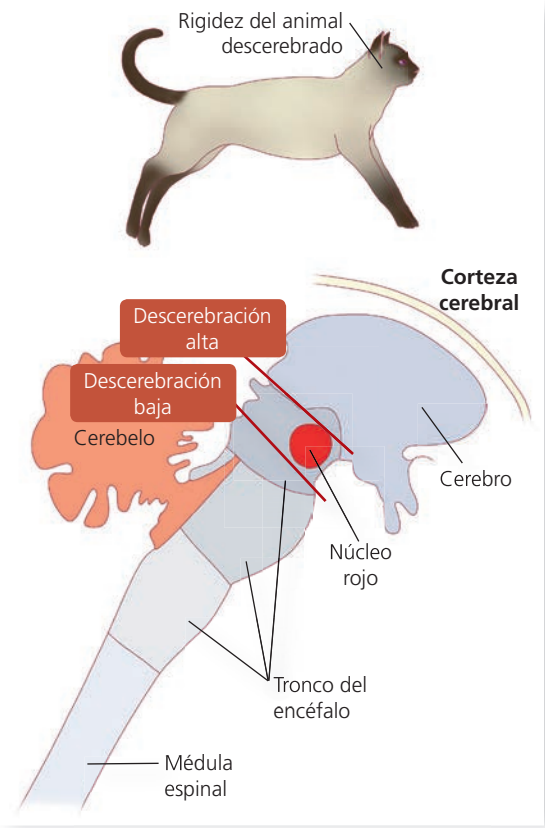


Figura 12.9 Animal descerebrado.

2) La descerebración de Sherrington (alta) se efectúa fácilmente con la guillotina de Sherrington, seccionando entre diencéfalo y mesencéfalo, sin respetar el núcleo rojo (figura 12.9). El animal queda totalmente rígido con una extensión permanente de las cuatro patas, de tal forma que, si aplicamos un ligero impulso sobre su costado, cae lateralmente. Este tipo de descerebración se denomina "en caballito de madera".

El efecto de la descerebración produce en mayor o menor grado un estado de rigidez en los músculos antigravitatorios (cuello, tronco y extensores de las extremidades). En cambio, todas las secciones a niveles inferiores, respetando los núcleos reticulares, no provocan rigidez, y el estado es parecido al de un animal espinal; ello nos hace pensar en la importancia del tronco encefálico en el control de la motilidad.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Funciones generales del tronco del encéfalo

La función más estudiada del tronco del encéfalo es la coordinación motora y la regulación del equilibrio que realiza, ayudado por estructuras tan destacadas como el aparato vestibular, la corteza motora, el cerebelo, los ganglios basales y los núcleos de ayuda cortical, sobre todo el núcleo rojo. Sin embargo, el tronco del encéfalo es responsable de otras importantes funciones: participa de manera subconsciente en el mantenimiento de las funciones vegetativas mediante la formación reticular que controla mecanismos tan vitales como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión sanguínea; además, coordina los estados de vigilia y sueño mediante el Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA); y ayuda a regular el movimiento coordinado de los ojos.

1) **Integración de la motilidad**. Esta función se realiza en nuestros mamíferos domésticos a tres niveles. El nivel inferior o medular, ya estudiado en el tema anterior, el nivel superior o cortical, que veremos en el próximo tema, y el nivel intermedio o del tronco del encéfalo. Desde este nivel se gobierna la actividad motora de los músculos del cuello y de la cabeza, y mediante fibras que se envían a los distintos segmentos espinales influye en las motoneuronas destinadas al tronco y extremidades. En esta región se integran muchas acciones reflejas motoras y se ordena en parte el control de la actividad postural y del equilibrio, con la colaboración del cerebelo.

   La mecánica del funcionamiento motor es la siguiente: dentro de la formación reticular existen cuatro núcleos reticulares (dos reticulares del puente y dos reticulares de la médula oblongada) (figura 12.8). Estos pares de núcleos funcionan de manera antagonista uno respecto al otro: los del puente excitan a los músculos antigravedad (músculos extensores de las extremidades, del cuello, etc.); gracias a ellos, el animal se mantiene erguido. Los núcleos de la médula oblongada, por el contrario, inhiben los músculos antigravedad. Por tanto, los núcleos reticulares excitadores e inhibidores constituyen un sistema equilibrado, controlable y manipulado por las señales motoras procedentes de la corteza motora y del núcleo rojo del mesencéfalo, para suministrar la información necesaria para permanecer erguido frente a la gravedad.

   Por su parte, los núcleos vestibulares funcionan en asociación con los núcleos reticulares del puente para excitar a los músculos antigravedad. Su papel efectivo es controlar selectivamente las señales excitadoras a los diferentes músculos antigravedad, para mantener el equilibrio en respuesta a las señales procedentes del aparato vestibular.

2) **A nivel del mesencéfalo se controlan los movimientos oculares**. Aquí es donde se genera la información que controla los movimientos de ambos ojos para asegurar que cuando se muevan lo hagan conjuntamente y en la misma extensión. También se controla la dilatación pupilar (midriasis) de ambos ojos cuando se mira desde un objeto lejano a otro más próximo. Esto se produce probablemente para permitir la entrada de más luz en el ojo, ya que los objetos vistos de cerca son menos brillantes que aquellos que están a más distancia.

3) **SARA**. Los animales, para poder percibir y responder a los estímulos, necesitan que la corteza cerebral esté activa. La formación reticular es un entramado nervioso situado en la parte central del cerebro que se encarga de mantener despierta la corteza. Así, por ejemplo, si estimulamos eléctricamente la formación reticular de un gato dormido, el animal se despierta pacíficamente, y si hacemos un EEG podemos registrar los cambios que se producen en sus ondas cerebrales, al pasar del estado de sueño al de vigilia.

   Las neuronas que controlan la consciencia (formación reticular) forman una cadena que se extiende desde el centro del tronco encefálico hasta la corteza cerebral conocida como SARA (sistema activador reticular ascendente o formación reticular, figura 12.10). Todas las modificaciones en el nivel de excitación de la formación reticular determinan si el animal está despierto o dormido. Aun en estado de inconsciencia, la actividad del tronco del encéfalo continúa vigilando las funciones de los sistemas de sostén de la vida.

   El SARA se encarga de determinar los niveles de excitabilidad de las neuronas de la corteza cerebral, ganglios basales y otras estructuras importantes del cerebro anterior. Se inicia en áreas bajas de la formación reticular del tronco del encéfalo, a nivel de la médula oblongada, y se extiende hacia delante por regiones del puente, mesencéfalo, hipotálamo, subtálamo y tálamo. Desde estas zonas altas, las aferencias pueden seguir hasta la corteza cerebral por dos vías principales: a) una directa, verdadero SARA, que desde el subtálamo y estructuras próximas llega hasta la corteza y b) otra indirecta, que pasa por el tálamo, donde establece varias sinapsis y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

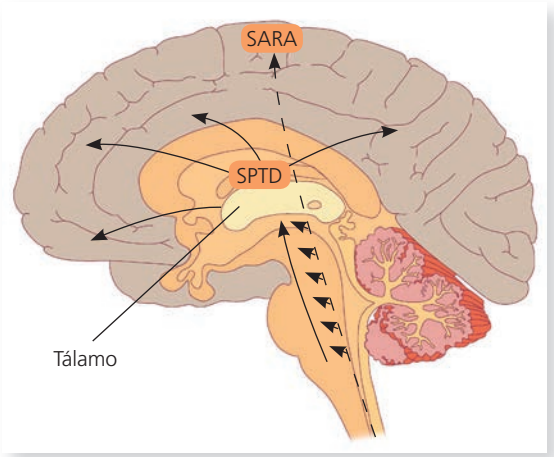


Figura 12.10 Sistemas de activación de la corteza: SARA y SPTD.

luego se distribuye a prácticamente todas las regiones corticales, constituyendo el SPTD (sistema de proyección talámica difusa) (figura 12.10).

El SARA, que mantiene a las neuronas corticales en un estado generalizado de excitación, responde de la misma forma a cualquier estímulo sensorial, bien provenga de la piel, de los ojos, de los oídos o de cualquier otro sitio, "despertando" a la corteza cerebral para que pueda replicar a los diferentes estímulos y tratarlos. Se trata de un sistema de alarma general que emite señales que activan no solo a toda la corteza, sino también a otras estructuras como hipotálamo e hipófisis. Además, la actividad tónica de fondo del SARA mantiene en el animal los estados de alerta y vigilia.

4) **Funciones vegetativas**. En el tronco del encéfalo existen poblaciones neuronales relacionadas con el control vegetativo, ni bien identificables ni delimitables morfológicamente, que se suelen asignar impropiamente como "centros integrados dentro de la formación reticular". Para significar la importancia de tales centros, exponemos el siguiente ejemplo: cuando una vaca se pone en pie, el diámetro de las arteriolas de la piel y de los músculos se estrecha para mantener la presión sanguínea a un nivel constante; su frecuencia cardíaca aumenta para proveer más sangre, y la frecuencia respiratoria también se incrementa para suministrar más oxígeno, ya que es necesario mantener el cuerpo en posición erecta y eliminar el exceso de dióxido de carbono de los músculos. Todos estos reajustes deben hacerse continuamente durante las 24 horas del día, y de ello se encargan eficazmente estos centros para el control de la actividad cardíaca (cardioactivador y cardioinhibidor) y vascular (vasomotor), centros para el control respiratorio, tos, etc., además de los centros para la deglución, vómito y otras funciones digestivas.

Reflejos del tronco del encéfalo

A nivel del tronco del encéfalo, principalmente en médula oblongada y puente, se producen 10 reflejos de enorme importancia: salival, masticación, deglución, vómito, succión, tos, estornudo, reflejo oculocardíaco, del parpadeo y lacrimal.

1) **Reflejo salival**. Los alimentos en la boca estimulan los receptores del gusto, estos mandan la señal nerviosa por las raíces sensoriales del nervio glosofaríngeo (IX par), que informa del gusto del último tercio de la lengua y del nervio facial (VII par), que lo hace de los dos tercios restantes. Esta información recambia en los núcleos salivales de la formación reticular de la médula oblongada y "ordena" a los nervios motores glosofaríngeo y facial. El facial estimula, por medio del parasimpático, la secreción de las glándulas salivales mandibular y sublingual; por su parte, el glosofaríngeo estimula, también, por medio del parasimpático, a la glándula parótida.

   El tipo de reflejo provocado depende de las características de la sustancia estimulante colocada en la boca. Así, por ejemplo, un bocado de apetitosa alfalfa en una oveja estimula los receptores del gusto y produce saliva rica en mucina y enzimas que lubrifican perfectamente la comida. Si, por el contrario, se trata de un material incomestible engañosamente disfrazado, se produce una saliva líquida, pobre en sustancia orgánica y el material es lavado y expulsado de la boca.
2) **Reflejo de la masticación**. La masticación está normalmente bajo control consciente, pero siempre es modificada por reflejos que protegen de traumas a la boca. Las ramas sensitivas del glosofaríngeo y vago (X par) entran en el tronco del encéfalo e influyen sobre el núcleo motor del trigémino (V par) para que estimule a los músculos de la masticación.
3) **Reflejo de la deglución**. Al estimular el bolo alimenticio el velo del paladar, la superficie dorsal de la epiglotis y la pared posterior de la faringe oral, por debajo del paladar blando, se inicia el reflejo de la deglución. Recogen la información las ramas aferentes de los nervios glosofaríngeo, trigémino y vago, y pasa esta información a un "centro de la deglución", que controla a los nervios motores necesarios para la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

deglución: glosofaríngeo, vago e hipogloso (XII par). Estos nervios controlan los músculos de la faringe, laringe, lengua y aparato hioideo.

En estas regiones existen también neuronas que controlan la respiración. Por tanto, estas neuronas están influidas por el "centro de la deglución", que provoca de forma refleja que se interrumpa la respiración en el momento de deglutir. En el reflejo de la deglución existe una secuencia organizada de músculos que pasan el alimento de la boca al esófago. El vago inerva al esófago y estómago para producir la peristalsis necesaria para que el alimento progrese.

4) **Reflejo del vómito**. La emesis es un reflejo que elimina los materiales irritantes del estómago y porción superior del intestino delgado. El principal estímulo es la distensión o irritación del estómago o del duodeno. Otros estímulos que pueden provocar vómito son, por ejemplo, irritantes en el canal auditivo externo (en el perro), estímulos en riñón, útero y vejiga, mareos y de forma psíquica en el hombre...

Los impulsos aferentes llegan por los sistemas simpático y parasimpático hasta los núcleos reticulares de la médula oblongada, donde se localiza el "centro del vómito" (cerca del núcleo motor dorsal del vago). Esta región resulta además estimulada por los nervios periféricos que llegan a ella, como son vago, glosofaríngeo, facial y vestibulococlear (VIII par). Los impulsos motores son transmitidos al tubo digestivo alto por los nervios craneales (trigémino, facial, glosofaríngeo, vago e hipogloso) y a los músculos abdominales y al diafragma por los nervios raquídeos.

El acto del vómito presenta una secuencia bien organizada:

a) Inspiración profunda.
b) Elevación del hueso hioides y de la laringe.
c) Cierre de la glotis.
d) Elevación del paladar blando con oclusión de las coanas.
e) Contracción enérgica del diafragma y músculos abdominales.
f) Relajación del esfínter gastroesofágico para la expulsión del contenido gástrico al exterior.

La bien organizada actividad muscular esquelética y lisa que se produce durante el vómito es debida a la precisa organización del tronco del encéfalo que controla esta actividad.

5) **Reflejo de la succión**. En los mamíferos recién nacidos, un estímulo mecánico aplicado a los labios, lengua y mucosa oral inicia un reflejo de succión. Es el primer reflejo preciso y complejo de los mamíferos al nacer. La información de los receptores viaja al tronco del encéfalo por las ramas aferentes del facial y glosofaríngeo y como rama motora utilizan el facial (inerva los músculos de la expresión facial), el hipogloso (lengua) y el trigémino (masticación). Toda la actividad motora resulta adecuada para la succión de leche, característica en los mamíferos domésticos recién nacidos.

6) **Reflejo de la tos**. Un estímulo mecánico aplicado a la mucosa traqueal o laríngea da lugar a la tos, que cursa con expulsión forzada de aire de los pulmones a través de las vías traqueales y laríngeas. Este reflejo se inicia por una inspiración rápida seguida del cierre de la glotis, y en este momento se inicia una espiración; luego la glotis se abre de pronto (por una relajación de los músculos correspondientes) y el aire es expulsado por las vías respiratorias. Todo el proceso (aferente y eferente) lo ejecuta el nervio vago y el recambio tiene lugar en el "núcleo de la tos" a nivel de la formación reticular. De este núcleo también salen fibras para el control de la respiración y de los músculos de la laringe.

7) **Reflejo del estornudo**. Este reflejo es similar a la tos, pero se produce cuando el material extraño se localiza en vías aéreas nasales. La información sensorial se envía por medio de las ramas aferentes del trigémino y la motora por las ramas del hipogloso y trigémino.

8) **Reflejo oculocardíaco** (trigeminovagal). Si se aplica un estímulo al ojo o a la órbita ocular, que excite los receptores de la división oftálmica del nervio trigémino, se observa una bradicardia, resultado de un reflejo multisináptico. El mecanismo se produce porque las fibras sensitivas del trigémino (a partir de su núcleo) establecen sinapsis con los centros cardiovasculares de la formación reticular del tronco del encéfalo. En definitiva, el centro cardioinhibidor de la médula oblongada se excita más fuertemente y da lugar a un enlentecimiento cardíaco debido a la excitación vagal.

9) **Reflejo de parpadeo**. Es un reflejo defensivo, para evitar que la córnea resulte lesionada por cuerpos extraños. La información sensorial la lleva la división oftálmica del nervio trigémino, de forma que se activa un reflejo multisináptico que implica a las ramas eferentes o motoras del nervio trigémino y facial. La actividad muscular resultante da lugar al cierre de los párpados.

10) **Reflejo lacrimal**. Si el reflejo de parpadeo no es suficiente para eliminar el cuerpo extraño, se pone en marcha el reflejo lacrimal. En ambos reflejos la rama aferente es la misma, la diferencia reside en la rama eferente; en este caso

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

participan el núcleo salival del tronco encefálico y las fibras del nervio facial que van a las glándulas lacrimales.

SENTIDO DEL EQUILIBRIO

El sentido del equilibrio (figura 12.11) es una función de vital importancia. Para la consecución de un perfecto equilibrio, tanto estático como dinámico, este se encuentra regulado de una forma refleja; de una parte, por la información procedente de unas células ciliadas del aparato vestibular del oído interno, que informan directamente al cerebelo y también a otras estructuras superiores responsables del equilibrio (corteza motora, ganglios basales, etc.) sobre la posición, orientación y movimientos de la cabeza en el espacio; y de otra, por las señales recogidas por los propioceptores de músculos, tendones y articulaciones del tronco y extremidades, que informan de la longitud y tiempo de contracción de los músculos, tensión que soportan sus tendones, ángulo de rotación y velocidad de rotación de la articulación en que se encuentran los músculos, articulaciones y extremidades con respecto a la posición de la cabeza.

El oído interno, y por tanto el aparato vestibular, es lugar común de asiento de diversas patologías. Las lesiones del sistema vestibular causan en la mayoría de la especies de interés veterinario síndromes caracterizados por "tics" de cabeza, movimientos rotatorios convulsivos como girar o rodar y nistagmo (movimiento oscilante y espontáneo de los ojos). El aparato vestibular más desarrollado en nuestros animales domésticos es el del gato, que le permite orientarse y girarse en el espacio. De esta forma, por ejemplo, ante una caída libre, siempre llega al suelo apoyado en sus cuatro extremidades.

Aparato vestibular

Como ya hemos comentado en el tema del oído, se distinguen dos porciones: el laberinto óseo y el laberinto membranoso. En el laberinto membranoso se encuentran la cóclea, cuyos fonorreceptores captan los sonidos; y el aparato vestibular, que consta de dos tipos de estructuras diferentes: dos pares de formaciones saculares llamadas utrículo y sáculo y tres pares de canales semicirculares, que se hallan dispuestos en ángulo recto uno con respecto al otro.

Estas estructuras del aparato vestibular presentan una región epitelial donde se localiza un grupo de células receptoras sensoriales llamadas células ciliadas (pilosas) (figura 12.12). Las células ciliadas se presentan en regiones especializadas denominadas

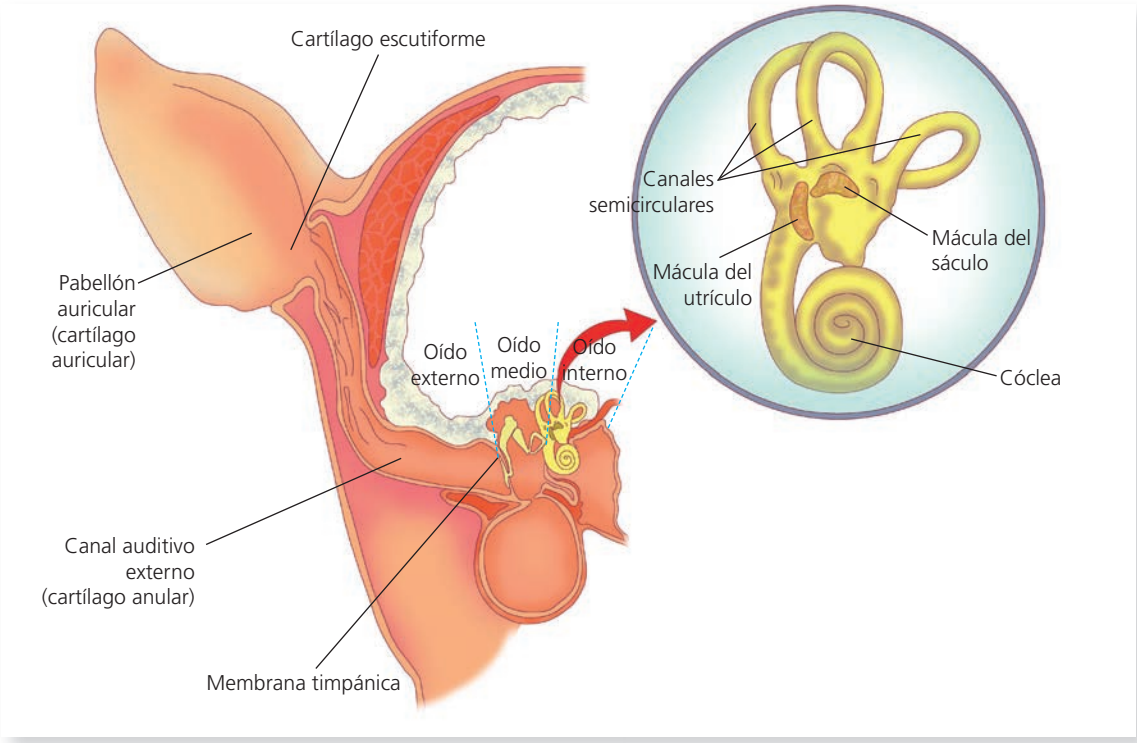


Figura 12.11 Vista del oído del perro y detalle del aparato vestibular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

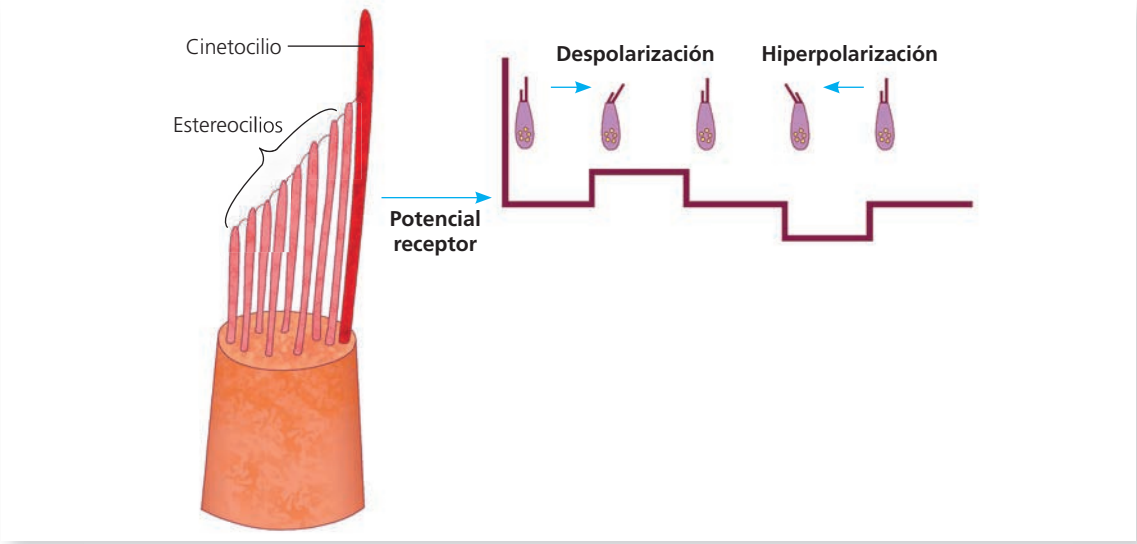


Figura 12.12 Detalle de célula ciliada del aparato vestibular y mecanismo de producción del potencial receptor.

máculas (en el utrículo y sáculo) y ampollas (en los canales semicirculares). En estas zonas, las células ciliadas presentan numerosas proyecciones a modo de cilios y están inervadas en su base por terminaciones de un nervio sensorial aferente (nervio vestibular, que forma parte del VIII par craneal o nervio vestibulococlear) que lleva los potenciales de acción aquí originados hacia el tronco del encéfalo. Cada célula ciliada, ya sea macular o ampular, tiene un promedio de 50 pequeños cilios que se llaman estereocilios, además de un cilio muy grande llamado cinetocilio (quinocilio).

En situación de reposo, las terminaciones nerviosas que inervan las células ciliadas vestibulares, a nivel de las máculas del utrículo y sáculo y de las ampollas de los canales semicirculares, transmiten potenciales de acción con una frecuencia de aproximadamente unos 100 impulsos/seg. Cuando las proyecciones ciliadas se dirigen en la misma dirección que el cinetocilio, las células ciliadas se despolarizan y la frecuencia de los potenciales de acción aumenta (figura 12.12). Por otro lado, cuando se desplazan en sentido contrario al cinetocilio, las células ciliadas se hiperpolarizan y la frecuencia de impulsos del nervio sensorial disminuye y muchas veces se suprime totalmente. El desplazamiento de las proyecciones ciliadas en un sentido u otro puede ser detectado por el SNC por el aumento o el descenso de la frecuencia en reposo de los potenciales de acción.

Las máculas del utrículo (derecha e izquierda) y las máculas del sáculo (derecha e izquierda) están constituidas por un pequeño área sensorial ligeramente mayor de 2 mm de diámetro, que desempeña una función muy importante para identificar la orientación normal de la cabeza con respecto a la dirección de las fuerzas gravitacionales o aceleratorias.

Cada mácula (figura 12.13) está cubierta por una capa gelatinosa en la que se encuentran embebidos numerosos cristales de carbonato cálcico que se llaman otolitos (otoconias). En las máculas se sitúan miles de células ciliadas que proyectan sus cilios (estereocilios y cinetocilio) hacia la capa gelatinosa. Alrededor de la base de las células ciliadas hay axones sensoriales enrollados que constituyen el nervio vestibular. Las máculas del utrículo están orientadas en el plano horizontal de la pared del utrículo, para detectar los movimientos lineales hacia adelante y hacia atrás; mientras que las máculas del sáculo se encuentran en el plano vertical de la pared del sáculo para detectar los movimientos lineales de la cabeza hacia arriba y hacia abajo.

Tiene una importancia especial el hecho de que las diferentes células ciliadas se hallen orientadas en distintas direcciones en las máculas, de manera que el movimiento de la cabeza en una dirección estimula determinadas células ciliadas. El tipo de estimulación de las diferentes células indica al SN la posición de la cabeza con respecto a la fuerza de aceleración de la gravedad. Por tanto, cuando la cabeza se desplaza en respuesta a una aceleración lineal, los otolitos (cuya densidad es unas tres veces mayor que la de los tejidos vecinos) permanecen estáticos y su peso inclina a los estereocilios en sentido opuesto al del movimiento, transmitiéndose la información adecuada al SNC para que se pueda deducir con precisión la dirección y el sentido del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

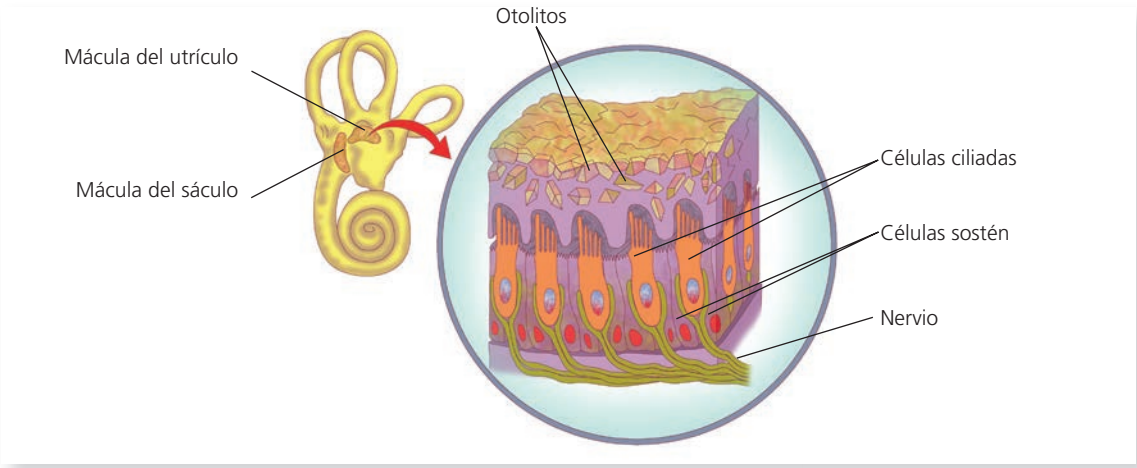


Figura 12.13 Células ciliadas de las máculas del utrículo y otolitos.

desplazamiento. Por lo tanto, las máculas del utrículo y del sáculo proporcionan información acerca de la aceleración lineal e intervienen en el mantenimiento del equilibrio estático.

Los canales semicirculares (anterior, posterior y lateral) de cada aparato vestibular se hallan dispuestos formando ángulos rectos entre sí, de manera que representan los tres planos del espacio (figura 12.14). Como ya hemos comentado, cada conducto semicircular tiene una dilatación en uno de sus extremos llamada ampolla y los conductos están llenos de un líquido, la endolinfa. En cada ampolla se encuentra una pequeña cresta, denominada cresta ampular, en cuya parte superior hay una masa gelatinosa similar a la del utrículo y sáculo, conocida como cúpula. En la cúpula se proyectan los cilios procedentes de las células ciliadas de la cresta ampular que, a su vez, se hallan unidas a fibras nerviosas sensibles, que pasan hacia el nervio vestibular. Las células ciliadas de la ampolla se estimulan debido a las inclinaciones de la cúpula, que se producen cuando la endolinfa fluye dentro de los canales durante la aceleración angular o la rotación de la cabeza.

Al iniciarse un movimiento rotacional de la cabeza, la pared de los canales también gira, pero

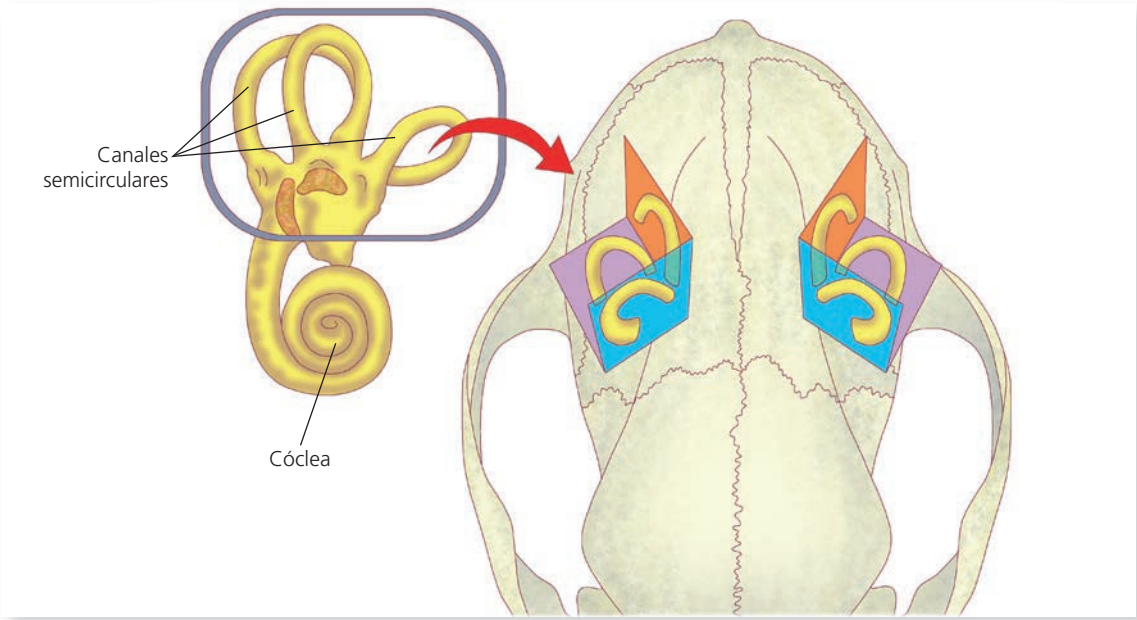


Figura 12.14 Localización en los tres planos del espacio de los canales semicirculares a ambos lados de la cabeza del perro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

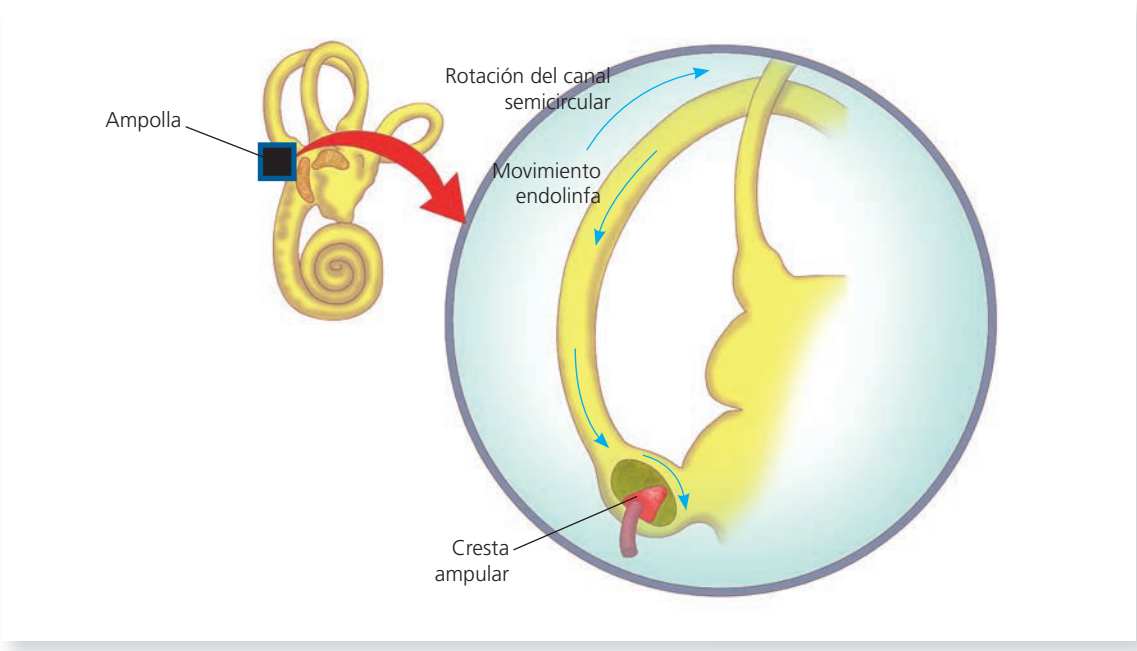


Figura 12.15 Efecto de la inercia por el movimiento de la endolinfa en el interior de los canales semicirculares.

debido a la inercia, la endolinfa permanece estática, con lo que la cresta ampular se inclina en sentido opuesto al giro de la cabeza. Si la velocidad angular se mantiene, la endolinfa terminará moviéndose a la misma velocidad que la pared del canal. Cuando la rotación cesa bruscamente, se repite el fenómeno pero a la inversa: la inercia de la endolinfa hace que la cresta se incline en sentido opuesto (figura 12.15). Por tanto, los canales semicirculares transmiten señales al inicio de la rotación o cuando esta cesa. Debido a su orientación en las tres direcciones del espacio, cualquier movimiento angular de la cabeza da lugar a desplazamientos de la endolinfa en al menos uno o dos canales y, por tanto, a las descargas aferentes apropiadas a través del nervio vestibular para que el SN tenga conocimiento del movimiento en el conducto respectivo.

Los conductos semicirculares son especialmente importantes durante los movimientos rápidos y complicados, pues su información posibilita, con ayuda del cerebelo, predecir posibles trastornos del equilibrio antes de que ocurran, lo que permite evitarlos anticipadamente. De esta manera, el animal no necesita perder el equilibrio antes de empezar a corregir la situación.

Reflejos posturales vestibulares

Los cambios repentinos en la orientación de un animal en el espacio suscitan reflejos posturales de origen vestibular que le ayudan a conservar el equilibrio y la postura. Así, podemos considerar tres tipos de reflejos posturales vestibulares: empuje lateral, caída de bruces y mecanismo vestibular de estabilización ocular.

1) **Empuje lateral.** Cuando el animal es empujado de repente hacia un lado, por ejemplo a la derecha, sus extremidades derechas (mano y pie) se extienden instantáneamente, incluso antes de que pueda caer más de unos grados. En otras palabras, este mecanismo prevé que el animal perderá el equilibrio en unos segundos y hace los ajustes necesarios para evitarlo.
2) **Caída de bruces** (caída de boca) es otro tipo de reflejo postural vestibular que ocurre cuando el animal cae repentinamente de bruces. En tal caso, los miembros delanteros se extienden, los músculos extensores se contraen firmemente y los músculos de la nuca se ponen rígidos para evitar el choque de la cabeza contra el suelo. Este reflejo probablemente tenga también importancia en la locomoción, pues en el caballo a galope el impulso de la cabeza de arriba hacia abajo puede proporcionar automáticamente el reflejo del empuje de los miembros anteriores, que desplazan al animal hacia adelante para el próximo galope.

Ambos tipos de reflejos (1 y 2) se inician por señales procedentes de las máculas del aparato vestibular, sensibles a la aceleración lineal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

3) **Mecanismo vestibular de estabilización ocular**. Cuando un animal cambia su dirección de movimiento rápidamente o inclina la cabeza hacia un lado, adelante o atrás, no podría conservar una imagen estable en la retina de sus ojos a menos que dispusiera de algún mecanismo de control automático para estabilizar la dirección de la mirada. Además, los ojos tendrían poco valor para descubrir una imagen, a menos que permanecieran fijos al menos 1 a 2 ms sobre cada objeto, para lograr una imagen clara.

Cada vez que la cabeza cambia de ángulo, señales procedentes de los canales semicirculares hacen que los ojos se desplacen, de forma refleja, primero lentamente y en dirección opuesta a la angulación de la cabeza, de forma que puedan permanecer sobre el campo de visión el mayor tiempo posible y luego, cuando los ojos alcanzan el límite de su capacidad de giro, se mueven rápidamente en el mismo sentido del movimiento hasta fijarse sobre un nuevo campo de visión. Si la cabeza todavía continúa girando, el ciclo se repite; esto permite al animal disponer del tiempo necesario para interpretar el campo de visión a pesar de la rotación de la cabeza. Este reflejo es resultado de señales nerviosas transmitidas desde los canales semicirculares hacia los núcleos oculares.

Estos movimientos vestibulares de los ojos, normales con la cabeza en movimiento, pueden aparecer ocasionalmente en condiciones patológicas, incluso cuando la cabeza está erecta o en reposo. La patología unilateral de alguno de los aparatos vestibulares provoca frecuencias anormales y asimétricas de los potenciales de acción hacia el tronco del encéfalo, lo que origina movimientos oscilantes y espontáneos de los ojos, aun cuando la cabeza esté en reposo. Este proceso se denomina nistagmo y usualmente tiene un componente lento y otro rápido. Se puede dar un nistagmo de tipo transitorio en algunas situaciones por una sobreestimulación de los reflejos vestibulares oculares, como por ejemplo, al tirar bruscamente de la cadena de un perro o de las bridas de un caballo cuando el animal está en movimiento; durante un breve periodo de tiempo, la inercia de la endolinfa en los canales produce una rotación de los ojos incluso cuando el animal ya se ha parado.

Reflejos posturales no vestibulares

Existen otros dos mecanismos no vestibulares relacionados con el mantenimiento del equilibrio: la información visual y los reflejos tónicos cervicales.

1) **Información visual**. Después de destruir completamente el aparato vestibular, e incluso después de pérdida de la mayor parte de la información propioceptiva, un animal puede seguir utilizando sus mecanismos visuales para seguir manteniendo el equilibrio. Incluso ligeros movimientos lineales o angulares del cuerpo cambian instantáneamente las imágenes visuales en la retina, y esta información es transmitida a los centros del equilibrio. Muchos animales que hayan sufrido destrucción completa del aparato vestibular tendrán un equilibrio casi normal mientras mantengan abiertos sus ojos y hagan sus movimientos lentamente. Pero si los movimientos son rápidos o si se cierran los ojos, el equilibrio se pierde de inmediato.
2) **Reflejos tónicos cervicales** (figura 12.16AB, propioceptores de la región cervical). El aparato vestibular identifica la orientación y los movimientos solo de la cabeza. Por tanto, es esencial que los centros nerviosos reciban también información apropiada que indique la orientación de la cabeza con respecto al cuerpo. Esta información se transmite desde los propioceptores del cuello y del cuerpo hacia los núcleos vestibulares y reticulares del tronco cerebral y también por medio del cerebelo, desde el lóbulo floculonodular, que conecta con el aparato vestibular.

   Los reflejos cervicales se originan según la posición de la cabeza en relación con el tronco, por señales de propioceptores cervicales, principalmente de los ligamentos articulares. Se ponen de manifiesto en aquel animal en el que se ha destruido completamente los aparatos vestibulares. De este modo, si el explorador obliga al animal a realizar una flexión dorsal de la cabeza, esto produce de manera refleja la extensión de las manos y flexión de las patas (figura 12.16A); por el contrario, si obligamos al animal a la flexión ventral de la cabeza, ocasiona de manera automática una flexión de las manos y extensión de las patas (figura 12.16B).

Vías vestibulares

Los axones de la rama vestibular del VIII par craneal o nervio vestíbulo-coclear, alcanzan los núcleos vestibulares del tronco, donde recambian y se dirigen a la corteza cerebelosa y al lóbulo floculonodular; desde aquí se envían fibras que van al tálamo y corteza sensorial (figura 12.17). En su recorrido, se relacionan con los núcleos de los nervios oculomotores, lo que explica los procesos de nistagmo en síndromes vestibulares, y con la formación reticular

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

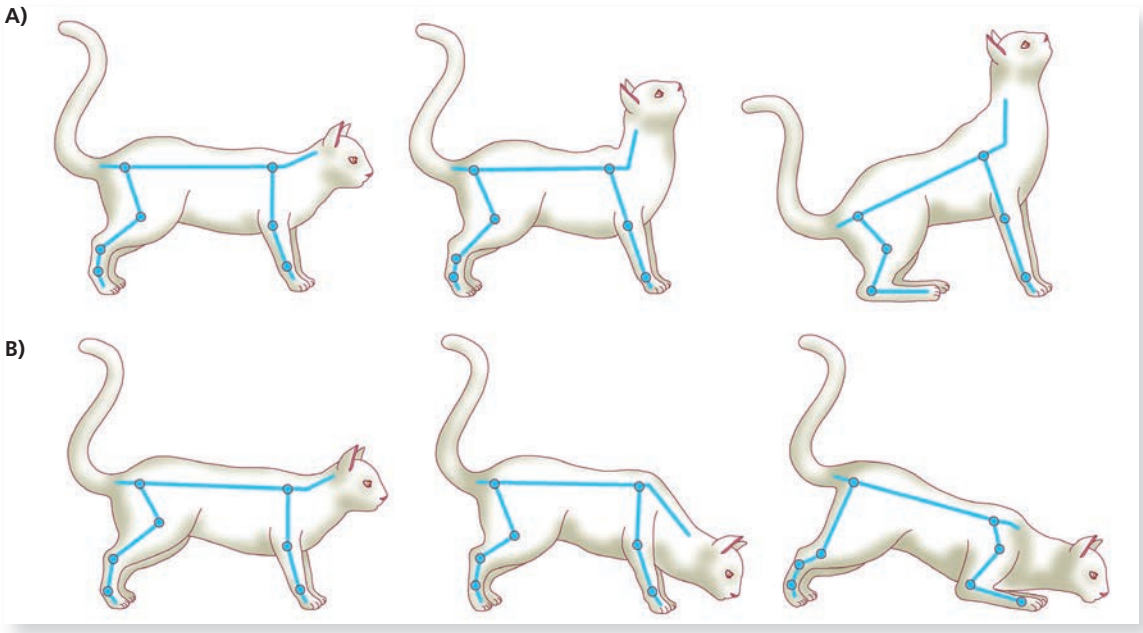


Figura 12.16 A) y B). Reflejos cervicales tónicos en el gato descerebrado con ablación de laberintos. Explicación en el texto.

del tronco, justificando en caso de desórdenes, los vómitos y reacciones cardiovasculares.

La extirpación de los lóbulos floculonodulares del cerebelo evita la función normal de los canales semicirculares, pero no la función normal de los propioceptores. El cerebelo sirve como órgano "predictivo" para movimientos rápidos del cuerpo, como los que guardan relación con el equilibrio.

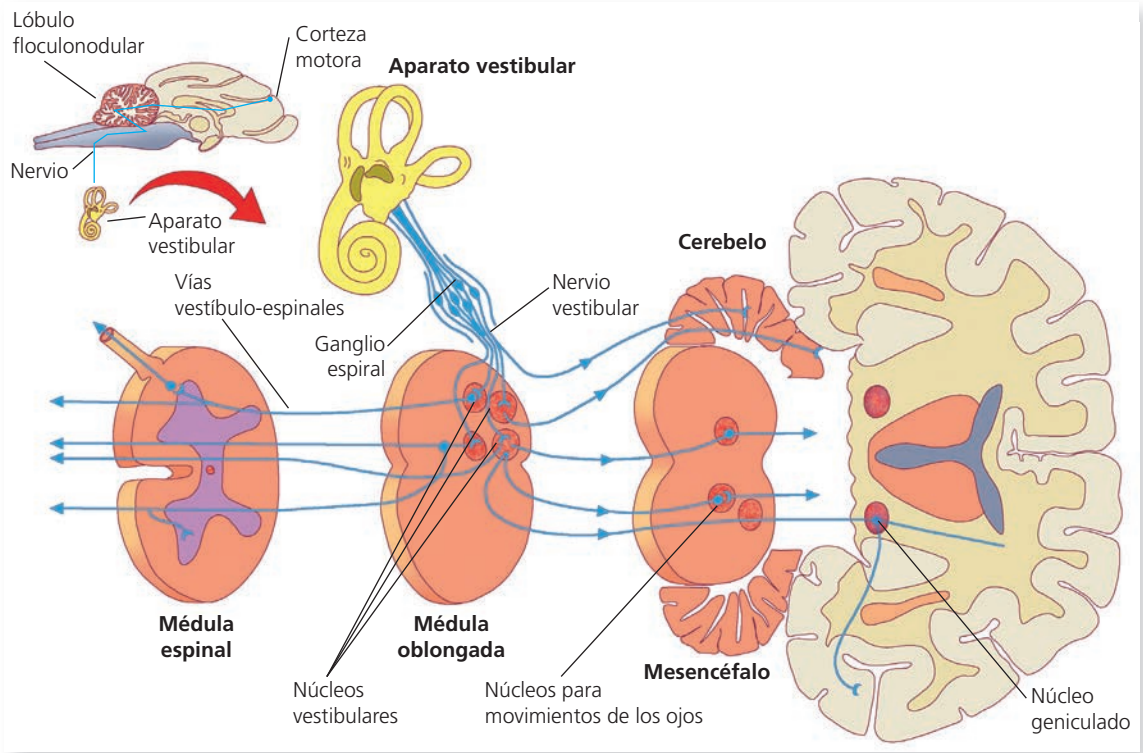


Figura 12.17 Vista lateral y fronto-ventral de las vías vestibulares del perro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Bibliografía

- Agüera, E. y Vivo, J. *Neuroanatomía Veterinaria (Sistema Nervioso Central)*. 1989. Imprenta Moderna.
- Agüera, S. *Comportamiento fisiológico y clínico del perro.* 2014. Don Folio.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Fisiología*. 4ª ed., 2006. Mosby Co.
- Bradford, H.F. *Fundamentos de Neuroquímica.* 1988. Labor.
- Cunningham, J.G. *Textbook of Veterinary Physiology*. 4ª ed., 2014. Interamericana McGraw-Hill.
- Engelhardt, W.V. y Breves, G. *Fisiología Veterinaria*. 2004. Acribia.
- Fitzmaurice, S.N. *Neurofisiología de los pequeños animales*. 2011. Elsevier Saunders.
- Frandson, R.D. y Spurgeon, T.L. *Anatomía y Fisiología de los animales domésticos*. 5ª ed., 1995. Interamericana McGraw-Hill.
- García Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria*. 1998. Interamericana McGraw-Hill.
- Guyton, A.C. *Tratado de Fisiología Médica*. 2006. Interamericana McGraw-Hill.
- Ponz, F.; Barber, A.M. *Neurofisiología*. 1989. Síntesis.
- Reece, W.O. y Dukes B. *Physiology of domestic animals*. 2015. Wiley Blackwell.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. *Physiology of small and large animals*. 1991. B.C. Decker.
- Swenson, M.J. y W.O. *Reece: Fisiología de los animales domésticos*. 1999. Dukes.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 13

Ganglios basales y cerebelo

Sergio Agüera Carmona

Contenidos:

- **Generalidades.**
- **Núcleos de ayuda cortical: núcleo rojo, sustancia negra, núcleos reticulares y núcleo olivar.**
- **Ganglios basales.**
- **Cerebelo: estructura, vías aferentes y eferentes.**
- **Función del cerebelo.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

GENERALIDADES

En los temas 13 y 14 vamos a terminar de comprender el control muscular para realizar los movimientos voluntarios y precisos que ejecuta la corteza motora, pero con la inestimable ayuda de otras estructuras situadas en diferentes regiones del encéfalo, a saber: los núcleos de ayuda cortical, situados en el tronco del encéfalo, del que hay que destacar el núcleo rojo por tener la misma somatotopía (orden de los músculos por zonas neuronales) que la corteza motora. Estos núcleos situados subcorticalmente, sirven como núcleos de emergencia en caso de lesiones de la corteza motora.

Los ganglios basales, situados en el centro del encéfalo, colaboran en el control de los movimientos más lentos, mientras que el cerebelo, situado sobre el tronco del encéfalo, se encarga de controlar la perfecta ejecución de los movimientos más rápidos, que ordena la corteza motora.

NÚCLEOS DE AYUDA CORTICAL

A nivel del tronco del encéfalo se localizan una serie de núcleos nerviosos que colaboran en la actividad motora y actúan como mecanismo de urgencia en caso de lesión cortical. En orden de importancia destacamos el núcleo rojo, la sustancia negra, los núcleos del puente y el núcleo olivar (figura 13.1).

1) El núcleo rojo, localizado en el mesencéfalo, está muy desarrollado en mamíferos domésticos y posee células piramidales gigantes (células de Betz), similares en morfología y distribución a las de la corteza motora. Estas neuronas dan lugar al haz rubroespinal (vía extrapiramidal), que cruza hacia el lado opuesto del tronco encefálico y sigue paralelo al haz corticospinal en busca de las interneuronas y motoneuronas de la médula espinal. La vía rubroespinal es incluso más rápida que la corticospinal y sirve como ruta accesoria para transmisión de señales corticales a la médula espinal. Por tanto, si destruyéramos el haz corticoespinal todavía podrían desarrollarse movimientos burdos y groseros, ya que para llevar a cabo movimientos finos debe intervenir directamente la corteza.

El núcleo rojo, al igual que la corteza motora, tiene representación somatotópica de todos los músculos del cuerpo. Por tanto, la estimulación eléctrica experimental de un solo punto

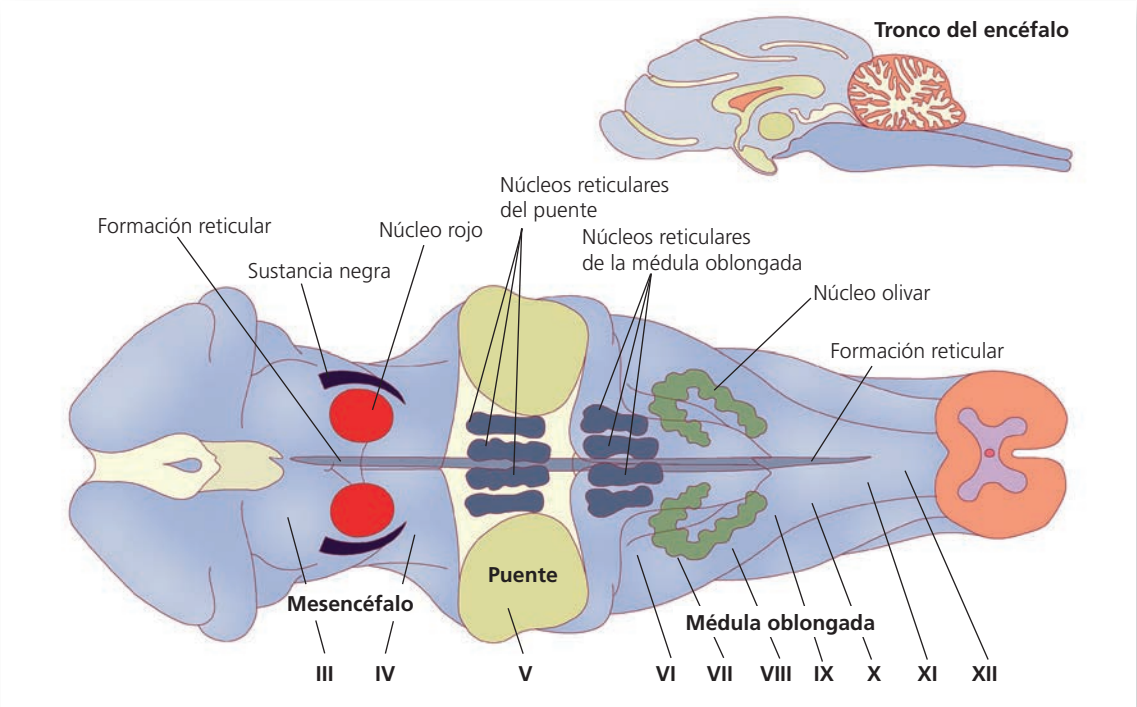


Figura 13.1 Vista lateral y dorsal de los núcleos corticales del tronco encefálico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

del núcleo rojo producirá la contracción de un músculo o grupo pequeño de músculos.

Por otra parte, en el núcleo rojo existe un mayor número de neuronas piramidales dinámicas que de piramidales estáticas, al contrario de lo que ocurre en la corteza motora; por ello, el núcleo rojo tiene más relación con el inicio de los movimientos, mientras que la corteza motora está relacionada con el mantenimiento de los movimientos. Además, este núcleo está vinculado funcionalmente con el cerebelo, ayudando a regular los movimientos musculares más rápidos.

2) **La sustancia negra** es una formación nuclear situada en el mesencéfalo, en el límite entre los pedúnculos cerebrales y el techo mesencefálico, y cuya función es ayudar a los ganglios basales a regular el tono muscular. La destrucción experimental de las neuronas de la sustancia negra provoca un temblor muscular, similar al que se produce en la especie humana en la enfermedad de Parkinson.
3) **Los núcleos reticulares del puente** son pequeñas agrupaciones neuronales situadas a nivel del puente del tronco del encéfalo, y además de controlar los músculos antigravedad, funcionan como centros de recambio de las vías motoras piramidales y con el cerebelo mediante la vía reticulocerebelosa.
4) **El núcleo olivar** (oliva bulbar), situado en la médula oblongada, funciona como una estación de relevo entre centros encefálicos y mesencefálicos y el cerebelo, por medio de la vía olivocerebelosa.

GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales son formaciones nucleares, bilaterales y subcorticales, presentes en todos los vertebrados y situados en estrecha relación con la corteza cerebral, núcleos corticales del tronco encefálico, cerebelo y tálamo.

En los mamíferos, los ganglios basales están constituidos principalmente por el núcleo caudado, putamen y el globo pálido. En las aves, debido a que carecen de corteza motora, los ganglios basales adquieren un desarrollo único, asumiendo gran parte de las funciones que la corteza motora desempeña en los mamíferos.

Se sabe que las lesiones graves en la corteza motora provocan pérdida del movimiento (parálisis); las lesiones leves de la corteza motora provocan pérdida de los movimientos finos y precisos y, sin embargo, las lesiones en los ganglios basales o en el cerebelo tienden a provocar anormalidades del movimiento y no a eliminar este. Incluso un perro

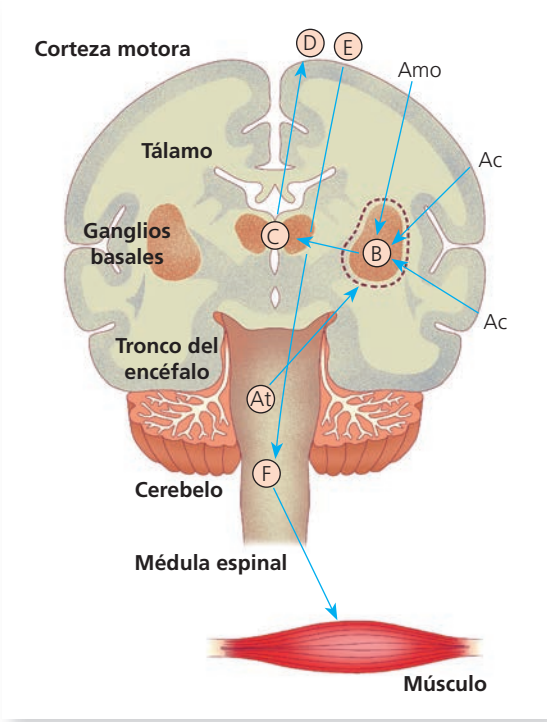


Figura 13.2 Vista sagital de los ganglios basales en el mono (explicación desarrollada en el texto).

o gato decorticado, además de su gran hipertono muscular, todavía es capaz de sobrevivir coordinando ciertas actividades vitales como comer, luchar, defenderse, etc.; pero si destruyésemos sus ganglios basales, se exageraría su hipertono y el animal prácticamente conservaría solo la actividad motora propia de un animal mesencefálico, sin apenas posibilidades de supervivencia.

Los ganglios basales (figura 13.2) actúan en estrecha relación con la corteza cerebral para el control no solo de las funciones motoras sino también de las sensitivas.

Para ello, los ganglios basales reciben impulsos de una amplia zona de la corteza motora (Amo), de la corteza cerebral (Ac) y del tronco del encéfalo (At), y envían señales que recambian en los núcleos del tálamo (C), alcanzan la corteza motora (D) desde donde se dirigen señales motoras hacia el tronco del encéfalo (E); a este nivel, cruzan al lado contrario y alcanzan las motoneuronas de la médula espinal y de aquí a los músculos (F). Es de interés resaltar que los ganglios basales son activados con máxima frecuencia no por señales provenientes de la corteza motora sino por señales que llegan directamente desde la corteza cerebral o el tronco del encéfalo (vías aferentes) y además esta activación se lleva a cabo antes de que se produzca la contracción muscular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Existe la firme creencia de que los ganglios basales tienen un papel esencial en la iniciación de los movimientos, con la ayuda del núcleo rojo, y en el control de los movimientos lentos (ya que de los rápidos se encarga el cerebelo). Además, los ganglios basales son los responsables máximos de la inhibición del tono motor, con ayuda de la sustancia negra. Estas señales inhibitorias son enviadas directamente a la corteza motora y al tronco del encéfalo.

CEREBELO

El cerebelo es la región del encéfalo donde se ha conseguido determinar con mayor exactitud la correlación entre la anatomía y su función, llegando incluso a conocerse con total exactitud el diagrama de sus intrincados circuitos nerviosos. En nuestros animales domésticos, el cerebelo se sitúa anatómicamente encima del tronco del encéfalo y se divide en tres lóbulos: rostral (neocerebelo), caudal (paleocerebelo) y floculonodular (arquicerebelo). Este último es el más primitivo de todo el cerebelo y funciona en colaboración con el aparato vestibular del oído interno, en el control del equilibrio (figura 13.3).

Representación topográfica del cerebelo

De la misma manera que la corteza sensorial, la corteza motora y los núcleos rojos tienen representación topográfica o somatotópica de las diferentes partes del cuerpo, así ocurre con el cerebelo. Sin embargo, la somatotopía no está organizada en los lóbulos sino a lo largo del eje longitudinal (figura 13.3) mostrando tres zonas longitudinales definidas: una estrecha zona central o vermis, en la línea media, donde se localizan la mayor parte de las funciones cerebelosas de control para los movimientos musculares del eje del cuerpo (cuello, dorso y cadera). Hacia cada lado del vermis hay un gran hemisferio cerebeloso dividido en una zona intermedia o zona paravermal y una zona lateral. La zona paravermal de cada hemisferio está relacionada con el control de las contracciones musculares de las extremidades (manos y patas) del lado contrario del cuerpo. Sin embargo, las zonas laterales tienen relación con la preparación de los movimientos que inmediatamente se dispone a realizar el animal.

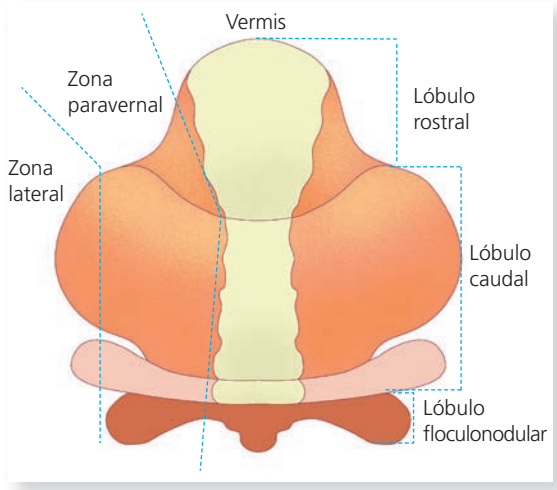


Figura 13.3 Representación esquemática del cerebelo.

Corteza cerebelosa

Fue nuestro ilustre Santiago Ramón y Cajal quien identificó las neuronas de la corteza cerebelosa (figura 13.4) y sus conexiones. Así, en la corteza cerebelosa se pueden encontrar cinco tipos de neuronas, distribuidas en tres capas bien diferenciadas:

a) En la capa granular, más interna, se localizan las células granulares, pequeñas y abundantes y las células de Golgi. Los axones de las granulares ascienden hasta la capa más externa (molecular) y allí se bifurcan y dan lugar a las llamadas fibras paralelas. Las dendritas de las células de Golgi se extienden también hasta la capa molecular.
b) La capa media contiene grandes neuronas o células de Purkinje, con enormes arborizaciones dendríticas hasta la capa molecular y axones que son las únicas fibras de la corteza que se dirigen a los núcleos cerebelosos profundos.
c) Por último, la capa molecular, más externa, está recorrida por las fibras paralelas de las células granulares e incluye arborizaciones dendríticas de las células de Golgi y de Purkinje y contiene otras dos clases de neuronas, estrelladas y en cesto.

El cerebelo, además de la corteza cerebelosa, posee una región interna ocupada por numerosas fibras de entrada y salida, y además presenta tres núcleos cerebelosos profundos y bilaterales: fastigial, interpuesto y dentado. El núcleo fastigial se relaciona con el vermis y el lóbulo floculonodular, el dentado con la zona lateral y el interpuesto se relaciona con la zona paravermal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

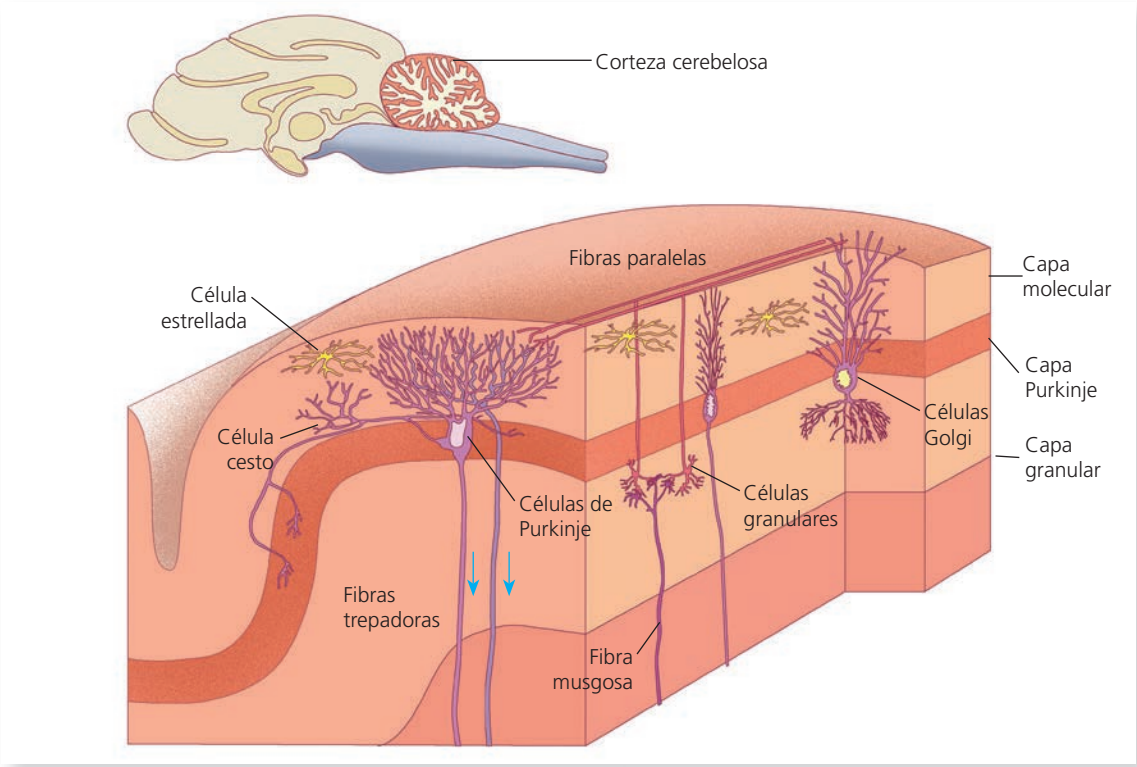


Figura 13.4 Neuronas de la corteza cerebelosa en el perro.

Vías de entrada al cerebelo

La vía más importante es la vía cortico-ponto-cerebelosa (Amo) que trae información sobre todo de la corteza motora y algo del resto de la corteza sensorial, atraviesa el puente del tronco del encéfalo y llega hasta el cerebelo. Las vías que aportan información desde el tronco del encéfalo son la vía reticulocerebelosa (At) que parte de la formación reticular y la vía olivocerebelosa (At), que va desde el núcleo olivar hasta el cerebelo (figura 13.5).

Desde fuera del encéfalo, las vías de mayor aporte de información son la vía vestíbulocerebelosa (Ap), que aporta información directamente desde el aparato vestibular al lóbulo floculonodular del cerebelo; y la vía espinocerebelosa (Am) que aporta información desde los propioceptores, a través de la médula espinal, para conocer el estado de contracción de los grupos musculares del animal.

Los núcleos profundos del cerebelo reciben señales procedentes de las vías de entrada; estas se dirigen hacia dos direcciones: a) directamente a uno de los núcleos profundos, y b) al área correspondiente de la corteza cerebelosa, por encima del núcleo profundo.

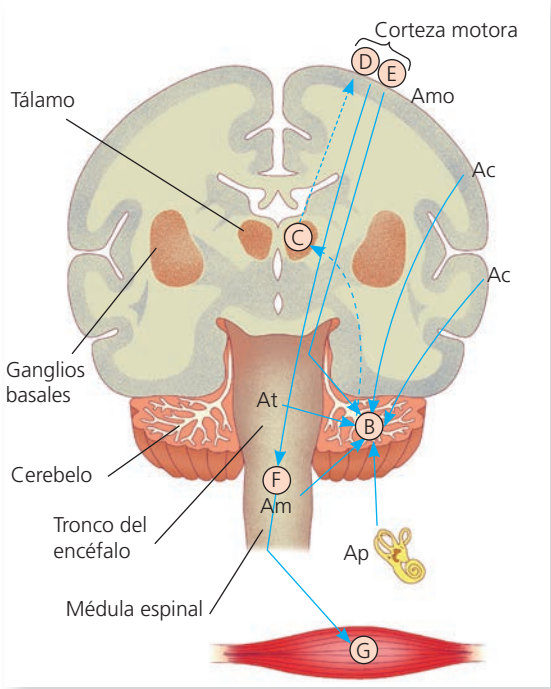


Figura 13.5 Vista sagital del cerebelo del mono (explicación desarrollada en el texto).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Vías de salida del cerebelo

Las vías de salida se originan en los núcleos profundos del cerebelo (fastigiales, interpuestos y dentados) además de los núcleos vestibulares de la médula oblongada y del puente, que también funcionan como "núcleos profundos", dada su conexión directa con el lóbulo floculonodular del cerebelo.

FUNCIÓN DEL CEREBELO

Al cerebelo se le ha llamado durante mucho tiempo el "área silenciosa" del cerebro, pues su estimulación eléctrica no provoca sensación ni movimiento alguno. Sin embargo, su extirpación provoca una incoordinación casi total aunque no produzca parálisis de ningún músculo. El cerebelo es especialmente útil para el control de las actividades musculares más rápidas y hábiles de nuestros animales domésticos; al igual que los ganglios basales lo son para el control de los movimientos lentos.

A diferencia de los ganglios basales, el cerebelo recibe gran información por la vía espinocerebelosa (figura 13.5) de los propioceptores que informan de la longitud y tensión de los músculos y del estado de las articulaciones en cada momento, las compara con el resto de señales que aportan las vías de entrada y provoca una vía de salida que se dirige a los núcleos motores talámicos, para llegar posteriormente a la corteza motora. Cuando el animal se encuentra en reposo motor, las salidas de los núcleos motores son mínimas; pero cuando está en movimiento, esas salidas aumentan debido al procesado de las señales aferentes.

Pero ¿cómo es que el cerebelo puede tener tanta importancia si no establece un control directo sobre la contracción muscular? La respuesta estriba en el hecho de que el cerebelo se encarga de vigilar y establecer ajustes correctores de las actividades motoras promovidas por otras partes del encéfalo. Para ello, el cerebelo recibe impulsos de una amplia zona de la corteza cerebral (Amo, Ac, en la figura) y de las regiones periféricas del cuerpo, con el fin de determinar el estado instantáneo de cada una de sus áreas: su posición, su ritmo de movimiento y las fuerzas que actúan sobre él.

El cerebelo compara el estado físico actual de cada parte del cuerpo, según indica la información sensorial (propioceptores), con el estado que intenta producir el sistema motor. Si los dos no se relacionan favorablemente, de manera instantánea se transmiten señales correctoras adecuadas hacia el sistema motor por la vía rápida de las vías piramidales (E) hasta las motoneuronas (F), para aumentar o disminuir la actividad de determinados músculos específicos.

Como el cerebelo ha de efectuar ajustes motores importantes con gran rapidez en el curso de los movimientos, se necesita un sistema de ingreso extenso, de acción muy rápida, que penetre en el cerebelo tanto desde las partes periféricas del cuerpo como desde las zonas motoras cerebrales. También es necesario un sistema extenso de salida que trabaje con la misma rapidez mandando señales al sistema motor para efectuar las correcciones adecuadas de las señales motrices.

Zonas del cerebelo en la actividad motora

Aunque es difícil dar una imagen clara de las funciones motoras del cerebelo, asignamos las siguientes acciones a las diversas regiones que lo componen (figura 13.5):

1) **Área vestibular.** Incluye el lóbulo floculonodular. Es importante para la regulación del equilibrio, recibiendo y enviando información vestibular (núcleos vestibulares) necesaria para el mantenimiento del equilibrio, ya sea en situación estática o dinámica.
2) **Vermis.** Recibe la información propioceptiva de músculos y articulaciones que permiten que el vermis ejerza control sobre los componentes corticales y troncoencefálicos favoreciendo el mantenimiento de la postura, los movimientos de apoyo y sostén, el tono muscular adecuado y el equilibrio corporal.
3) **Zona paravermal.** Recibe información somestésica y "copias" de las señales de ejecución del programa motor, con posibilidad de relacionarlas con el estado del músculo y articulaciones en cada momento. Desempeña un importante papel en la rectificación del curso de muchos movimientos, enviando correcciones y ajustes a través del núcleo rojo y haz rubroespinal o vía núcleos del tálamo a la corteza motora y haz corticospinal.
4) **Hemisferios cerebelosos.** El gran desarrollo de los hemisferios cerebelosos en los primates se ha puesto en relación con la capacidad de ejecución de movimientos rápidos, bien organizados y hábiles. Cada hemisferio recibe varios millones de fibras aferentes (llamadas fibras musgosas) procedentes de los núcleos del puente que establecen sinapsis con las células granulares y de Golgi en la capa granular; sus salidas se dirigen

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a los núcleos del tálamo y desde allí a la corteza motora.

Se considera que estos hemisferios desempeñan una importante función, paralela a la de los ganglios basales, en la transformación de un plan de movimientos generados en la corteza asociativa en un programa motor organizado en la corteza motora, en especial cuando se trata de movimientos bien aprendidos, que incluyen secuencias rápidas y alternantes bien organizadas, tan rápidas que difícilmente permiten ajustes, o tan bien aprendidas que no requieren esos ajustes.

Se ha revelado asimismo que los hemisferios cerebelosos son importantes para aprender y convertir en rutinarios nuevos movimientos hábiles, de modo que pasan a ejecutarse de modo casi automático y sin tener que pensar en el modo de realizarlos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackermann, U. *Essentials of Human Physiology*. 1992. Mosby.
- Agüera, E. y Vivo, J. *Neuroanatomía Veterinaria (Sistema Nervioso Central).* 1989. Imprenta Moderna.
- Agüera, S. y Ruiz, S. *Fisiología del sistema nervioso de los animales domésticos*. 2012. Don Folio.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Fisiología*. 2006. Mosby.
- Bradford, H.F. *Fundamentos de Neuroquímica*. 1988. Labor.
- Cunningham, J.G. *Textbook of Veterinary Physiology.* 2014. McGraw-Hill.
- Eckert, R. *Fisiología animal. Mecanismos y adaptaciones*. 1999. McGraw-Hill.
- Fitzmaurice, S.N. *Neurofisiología de los pequeños animales*. 2011. Elsevier.
- García Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria*. 1998. McGraw-Hill.
- Guyton, A.C. *Tratado de Fisiología Médica*. 2006. McGraw-Hill.
- Martín Cuenca, E. *Fundamentos de Fisiología*. 2006. Thomson.
- Moffet, D. Moffet, S. y Schauff, C.L. *Human Physiology: Foundations & Frontiers.* 1993. Mosby.
- Reece, W.O., Dukes B. *Physiology of domestic animals*. 2015. Wiley.
- Ruckebusch, Y. Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. *Physiology of small and large animals*. 1991. Decker.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 14

Control cortical de las funciones superiores

Sergio Agüera Carmona

Contenidos:

- **Tálamo.**
- **Corteza cerebral.**
- **Corteza sensorial.**
- **Corteza motora.**
- **Vías motoras: sistemas piramidal y extrapiramidal.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los receptores sensoriales (táctiles, visuales, auditivos, etc.) envían su información por las vías sensoriales (aferentes) hacia la corteza sensorial (somatoestésica). La información sensorial, de camino a la corteza, atraviesa estructuras subcorticales tales como la médula espinal, el tronco del encéfalo (donde la información se cruza hacia el lado contrario), el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo. En la corteza sensorial la información se procesa y se compara con la memoria, transmitiéndose intracorticalmente desde la zona sensorial hacia la motora, donde se elabora una respuesta que viajará desde la corteza motora por las vías motoras (eferentes) hasta las motoneuronas de la médula espinal y, por tanto, a los músculos del cuello, tronco y extremidades del lado contrario del cuerpo.

TÁLAMO

Antes de estudiar la corteza, es necesario conocer el **tálamo**, localizado en el propio centro del encéfalo, entre el telencéfalo y el mesencéfalo. Es una estructura formada por múltiples núcleos pequeños, reunidos en cuatro grupos según su localización (ventral, lateral, central y dorsomedial) para recambio de las percepciones sensibles y acciones motoras. El tálamo es conocido como un centro de recambio para las aferencias sensoriales, con excepción de la sensibilidad olfatoria que va directamente al bulbo olfatorio y de alguna información propioceptiva. Todas las demás señales sensitivas (tacto, presión, dolor, temperatura, etc.) y de los restantes órganos de los sentidos, recambian en el tálamo antes de alcanzar la corteza sensorial. El tálamo presenta amplias conexiones con la corteza cerebral, ganglios basales, hipotálamo, formación reticular del tronco del encéfalo y médula espinal. Actualmente, está demostrado que las señales para el control muscular provenientes del cerebelo, mesencéfalo y otras áreas del tronco del encéfalo y ganglios basales, recambian en el tálamo antes de dirigirse hacia la corteza motora.

El tálamo, por tanto, es algo más que una mera estación de relevo. Se le atribuyen varias funciones: 1) es un centro integrador de la sensibilidad capaz de dar lugar a reacciones burdamente conscientes (ello explica la capacidad de apreciar sensaciones y de dar lugar a reacciones de agrado y desagrado en animales decorticados); 2) forma parte de los circuitos reguladores de la actividad motora (refleja, postural y voluntaria); 3) relaciona procesos somáticos y viscerales con actividades superiores corticales, y 4) regula el nivel general de activación de las neuronas corticales.

CORTEZA CEREBRAL

La capa exterior que cubre todo el cerebro (corteza cerebral o córtex), de unos 3-5 mm de grosor, contiene miles de millones de somas neuronales y, por ello, se denomina **materia gris** (figura 14.1), en contraste con su interior ocupado en su mayor parte por fibras nerviosas, por lo que se denomina **materia blanca**.

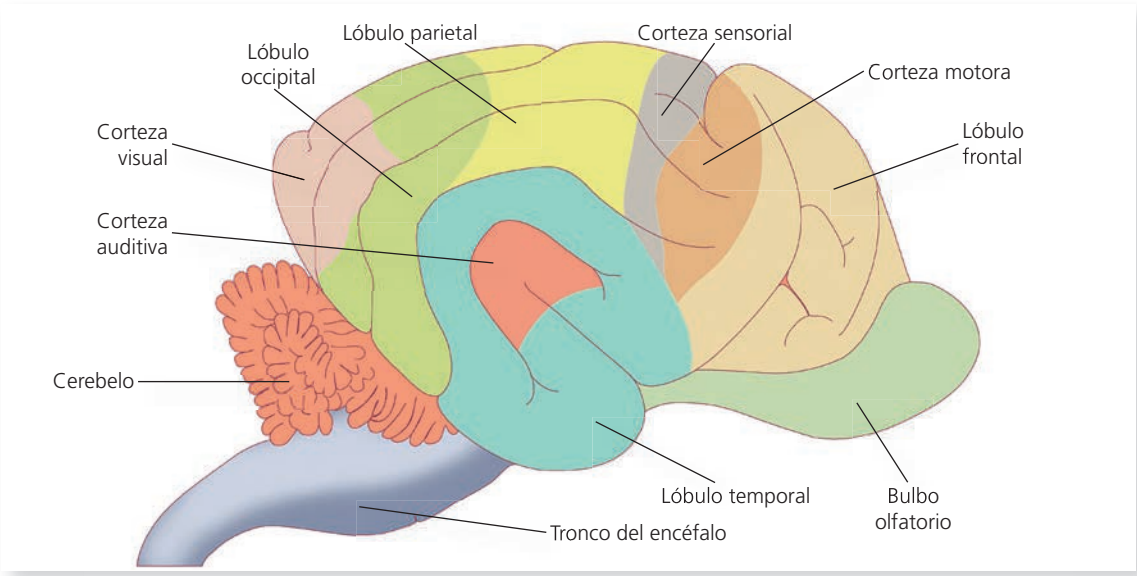


Figura 14.1 Corteza cerebral del perro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A excepción del conejo y de los roedores, que tienen la corteza cerebral lisa, todas nuestras especies domésticas presentan circunvoluciones y surcos en su corteza, siendo exagerado en número y profundidad, los surcos cerebrales en la especie humana, consiguiendo con ello aumentar su área superficial hasta 30 veces más que si fuera lisa.

El desarrollo de la corteza cerebral en nuestros mamíferos domésticos depende del grado filogenético de encefalización en que se encuentra situada la especie. Así por ejemplo, el conejo, como representante de especie menos evolucionada, cuenta solamente con áreas de proyección (sensorial, motora, visual, auditiva y olfatoria) y carece de áreas de asociación (zonas de la corteza que reciben y analizan señales procedentes de múltiples regiones de la corteza). Por tanto, en esta especie, las áreas de proyección son necesarias para la alimentación y supervivencia en el medio ambiente y las respuestas motoras dependen de su programa motor (instinto), dominado por el hipocampo del sistema límbico.

Por otro lado, en especies intermedias de la escala filogenética, como son el perro y gato, las áreas de proyección ocupan extensas zonas y existen algunas áreas de asociación (el 20 % de las que presenta la especie humana). Estas áreas de asociación (localizadas a nivel del lóbulo temporal) permiten a nuestras razas de perros y gatos cuantificar varias informaciones, para distinguir la relativa importancia de cada una de ellas, comparar con experiencias previas (memoria) y seleccionar una respuesta motora apropiada, prediciendo sus consecuencias. Tienen, por tanto, más capacidad de pensar y aprender que otras especies animales.

En los animales domésticos, las áreas de proyección se sitúan del modo siguiente: por delante del surco crucial (que separa los lóbulos frontal y parietal), se localiza la **corteza motora**; por detrás del surco crucial, se encuentra la **corteza sensorial** (tacto, temperatura, dolor, etc.), parte de los lóbulos temporales de cada hemisferio analiza e interpreta los sonidos (corteza auditiva) y en el lóbulo occipital se integran las señales visuales, que se cruzan al lado contrario (en el quiasma óptico) antes de alcanzar la corteza visual.

Los primates (macaco y chimpancé) son nuestros animales más "inteligentes", pues presentan un desarrollo de las áreas de asociación corticales similar a la especie humana. La especie más encefalizada, el hombre, utiliza hasta un 85 % de la corteza cerebral en áreas de asociación y solo el 15 % de las de proyección. Además de las áreas citadas en los animales, en nuestro caso tenemos

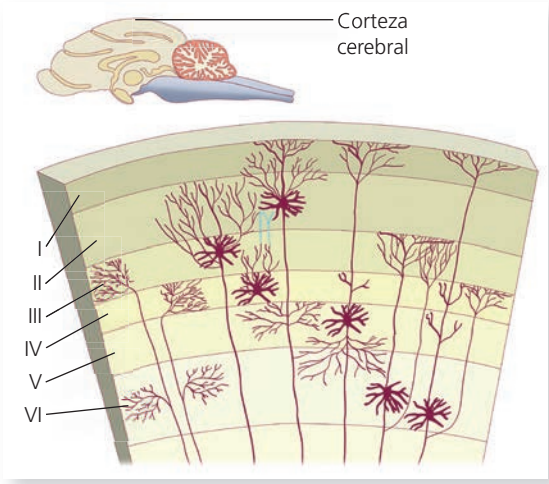


Figura 14.2 Capas neuronales de la corteza cerebral.

áreas de asociación exclusivas, como por ejemplo el área de Wernicke, para el entendimiento de las palabras y el pensamiento, desarrollado normalmente en un solo hemisferio (generalmente el izquierdo); el área de Broca, para coordinar los movimientos de la laringe y boca para el habla, etc.

Histológicamente, la corteza cerebral humana está dividida en 50 áreas distintas llamadas áreas de Brodmann. Sin embargo, fisiológicamente, los millones de neuronas de la corteza cerebral se organizan en columnas verticales que se extienden en seis capas de neuronas diferentes (figura 14.2). Cada una de las columnas y capas realizan funciones distintas. Así, la **capa I** es la más superficial y la **capa VI** la más profunda. La información sensorial ingresa, procedente del tálamo, hacia la **capa IV** (capa granulosa interna) de la corteza sensorial y la información eferente o motora sale de la **capa V** (neuronas piramidales gigantes) y **VI** (neuronas multiformes) de la corteza motora hacia la médula espinal.

CORTEZA SENSORIAL

La **corteza sensorial** (somatoestésica o somatosensorial) (figura 14.3) es una parte de la corteza cerebral en la que se proyectan las sensaciones provenientes del cuerpo, tales como el tacto, presión, temperatura y dolor. Se localiza en casi todo el lóbulo parietal, inmediatamente detrás del surco crucial, formando una ancha banda que llega hasta el lóbulo temporal. Su localización varía entre las especies animales, en primates se sitúa en posición parietal, mientras que en el gato, perro y oveja su situación es más frontal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

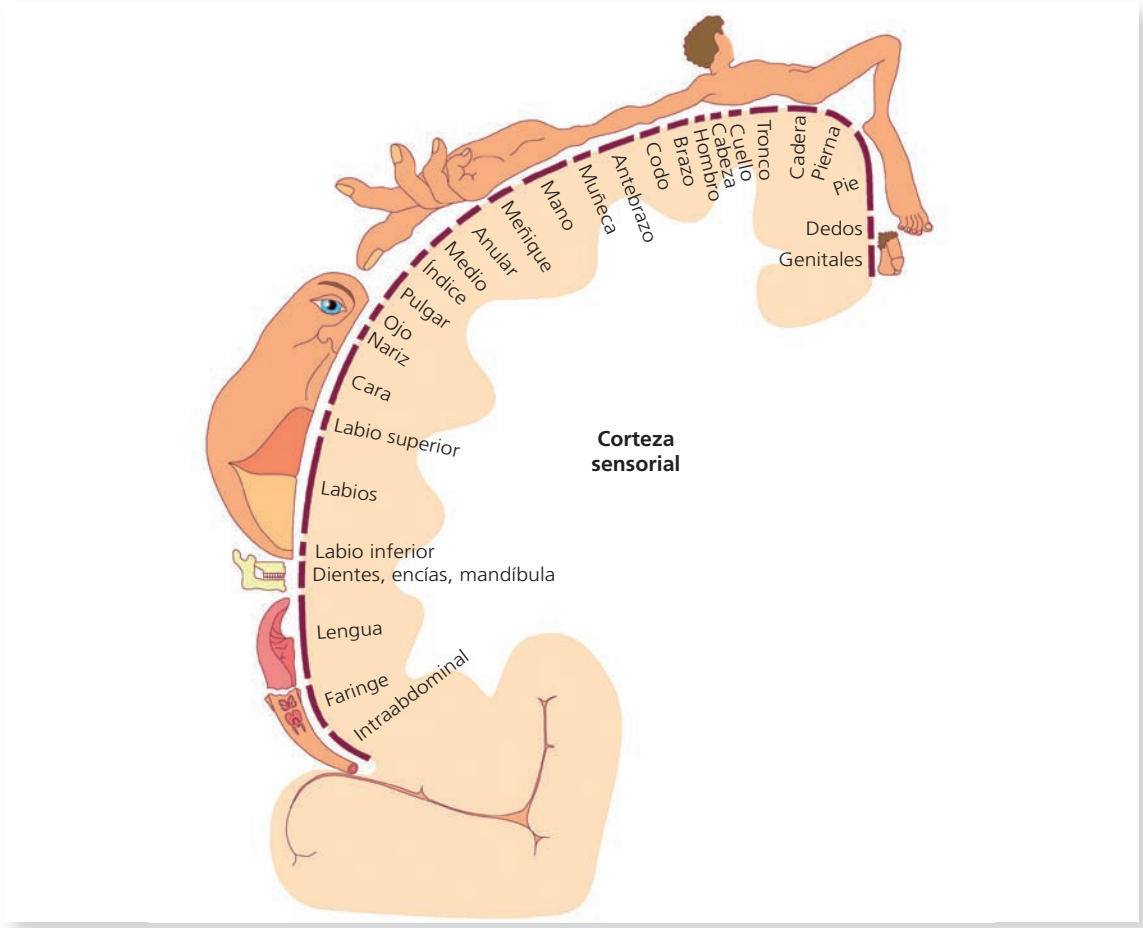


Figura 14.3 Somatotopía de la corteza sensorial humana *(homunculus).*

La representación ordenada de las zonas sensibles se denomina representación topográfica corporal o **somatotopía**, de tipo sensitivo.

Esta representación de la sensibilidad (tacto, presión, temperatura y dolor) en las áreas sensitivas se da en el perro (*caniculus*), gato (*feniculus*) y hombre (*homunculus*). En el hombre, se presentan dos áreas somestésicas (I y II) y la somatotopía es completa, tal y como identificaron Penfield y Rasmussen al topografiar las áreas corticales mediante estimulación eléctrica de la corteza.

La somatotopía sensitiva en la corteza es proporcional a la repartición de los receptores en las zonas del cuerpo. Así, por ejemplo, si existen muchos mecanorreceptores en la cara y manos, también existirán amplias áreas corticales sensitivas para interpretar sus sensaciones y, por el contrario, áreas con pequeña representación cortical son, probablemente, el reflejo de la escasa sensibilidad de esa zona del cuerpo (figura 14.3).

Entre las especies animales, el mono tiene una representación sensitiva similar a la especie humana, con una gran parte de la corteza sensorial dedicada a los receptores de la cara, una zona relativamente pequeña al tronco y una gran área a los miembros, particularmente los dedos de las manos. En el gato, además de una extensa representación de la cara, existen grandes áreas receptoras para las porciones distales de sus miembros, de ahí la gran habilidad en sus garras. Otras especies animales tienen áreas mucho más pequeñas dedicadas a los miembros (por ejemplo, oveja, cabra, caballo y conejo), mientras que presentan zonas importantes para los labios y alrededores de los orificios nasales. El cerdo tiene un área exclusiva de representación táctil para la jeta.

CORTEZA MOTORA

La corteza motora (figura 14.4) es la estructura superior para el control de la actividad motriz. Anatómicamente, se sitúa en una amplia banda rostral al surco crucial (central) de la corteza cerebral y se caracteriza por la presencia de neuronas motoras

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

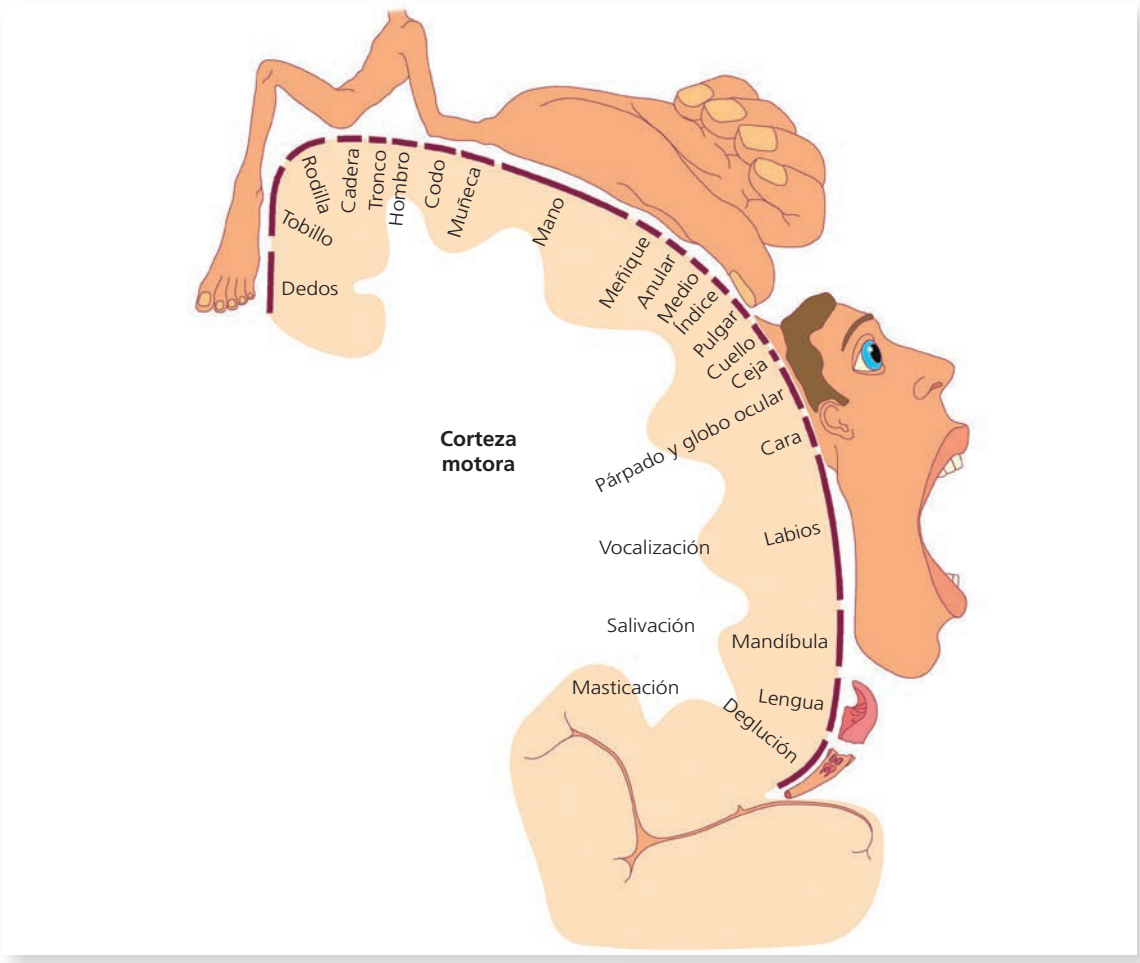


Figura 14.4 Somatotopía de la corteza motora humana.

(piramidales y de otros tipos) que envían sus fibras hacia la médula espinal.

En la corteza motora existe una **representación somatotópica** de todos los músculos del cuerpo. Lógicamente, los músculos que necesitan una mayor precisión (por ejemplo, los músculos oculares) tienen una mayor representación en la corteza, en comparación con las grandes musculaturas (por ejemplo, los músculos de las extremidades), que realizan movimientos de esfuerzo de poca precisión. Así, mientras que en los músculos del ojo la relación de inervación es de uno a tres, es decir, una neurona motora para solo tres células musculares, el músculo bíceps de un perro puede tener una relación de uno a doscientos.

Según vamos ascendiendo en la escala filogenética de nuestros animales domésticos, la corteza motora ocupa un lugar predominante en el control de la motilidad frente a estructuras subcorticales. Así, en la corteza motora de nuestro animal más inteligente, el mono, puede apreciarse el control de cada una de las zonas musculares del cuerpo y zonas relativamente amplias (comparado con el perro y gato) para la expresión facial y mímica, pero nada parecido a la corteza motora de sus «primos» los humanos con áreas premotoras y áreas motoras suplementarias (ya que no hay sitio dentro de la corteza motora primaria) para funciones superiores, como por ejemplo la elección de las palabras para el habla, habilidades manuales impresionantes, etc.

De forma experimental, la corteza motora se puede activar eléctricamente, produciendo con ello la contracción involuntaria de los grupos de músculos correspondientes estimulados, en el lado opuesto del cuerpo (figura 14.5). En el año 1964, Rodríguez Delgado y Castejón Calderón, en la Facultad de Veterinaria de Córdoba, implantaron electrodos en la corteza motora de 8 toros de lidia, activándolos a distancia y provocando movimientos variados en lugar de embestir cuando eran toreados. Estas experiencias dieron la vuelta al mundo gracias a las televisiones de Japón y Estados Unidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

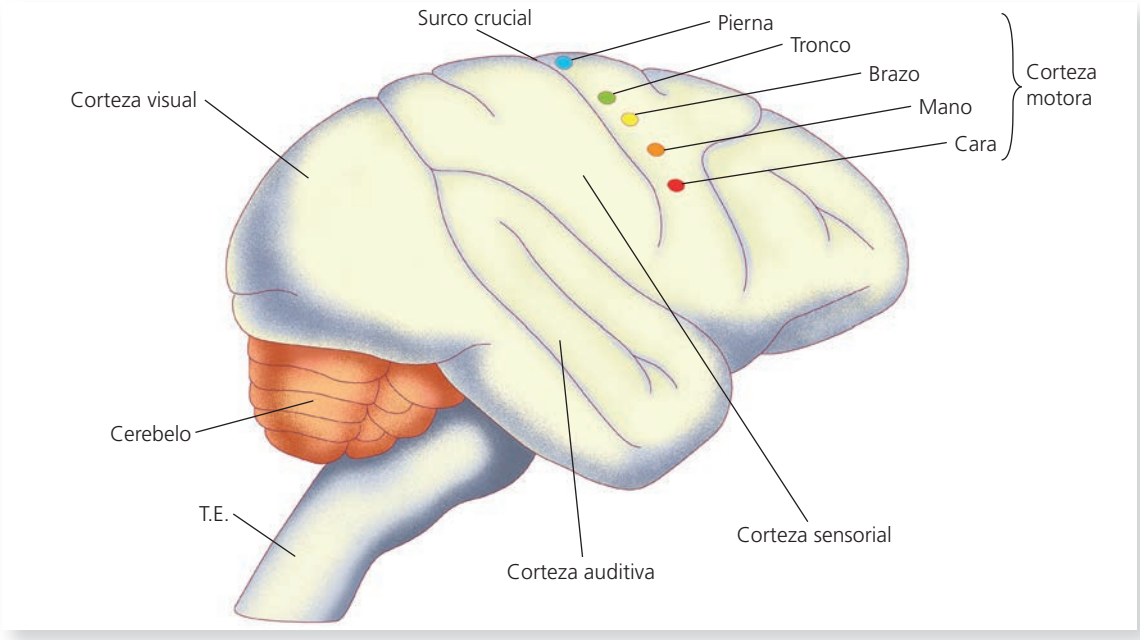


Figura 14.5 Esquema de la corteza cerebral del mono, con especial referencia a la corteza motora.

En la corteza motora, al igual que el resto de la corteza cerebral (sensorial, auditiva, visual, etc.), las neuronas se organizan en columnas verticales (de 0,3 a 1 mm de diámetro, que contienen entre 50.000 y 150.000 neuronas cada una). Cada columna funciona como una unidad, estimulando bien a un solo músculo o a músculos sinérgicos; disponiéndose en seis capas distintas. En la **capa V**, contando desde la superficie cortical, se hallan las células piramidales gigantes (células de *Betz*) de 60 μm de diámetro, que dan origen al haz piramidal (haz corticospinal) que manda sus axones mielinizados a la médula espinal a una velocidad de transmisión de unos 70 m/seg. Sin embargo, estas fibras solo representan el 3 % del total, es decir unas 34.000 fibras de cada haz corticoespinal; el 97 % restante, aproximadamente 1 millón de fibras, son de pequeño diámetro (1-4 μm), de conducción más lenta (14 m/seg) y perteneciente al sistema extrapiramidal.

Por otra parte, si lesionamos zonas concretas de la corteza motora primaria de un mono (los primates tienen corteza motora primaria y corteza premotora), el animal pierde el control voluntario y preciso de los músculos correspondientes a las zonas lesionadas, aunque mantiene movimientos posturales groseros. Es decir, los músculos pueden contraerse, pero han perdido su capacidad de controlar los movimientos finos. En perros y gatos, las lesiones puntuales de la corteza motora no les impiden la ejecución de muchas acciones motoras normales (movimiento, lucha, ingesta de alimentos, reacciones agresivas, etc.) sin la intervención de la corteza motora, aunque con menor precisión. Grandes lesiones en la corteza de los mamíferos sí llevan consigo una parálisis muscular.

Existen dos poblaciones de células piramidales en las columnas de la corteza motora: **neuronas piramidales dinámicas** y **piramidales estáticas**. Las dinámicas sirven para producir la primera contracción y las estáticas para mantenerla. Las dinámicas se excitan rápidamente en un corto periodo de tiempo para estimular al músculo en cuestión, pero después estas neuronas se relajan y se excitan las piramidales estáticas, que provocan contracciones más lentas (de mantenimiento) y conservan indefinidamente la fuerza de contracción.

La corteza motora puede ordenar dos tipos de movimientos: **involuntarios** y **voluntarios**. Por supuesto, los movimientos involuntarios son movimientos reflejos y se realizan según la información que aporta la corteza somatosensorial a la motora.

En relación a los movimientos voluntarios, durante mucho tiempo se creyó que las leyes de acción refleja solo operaban en las motoneuronas de la médula espinal, aunque posteriormente se ha descubierto que también actúan a nivel de la corteza motora en movimientos voluntarios (por ejemplo, acto de la micción en el perro) con la información complementaria que aportan los ganglios basales y cerebelo. Es decir, la mayoría de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los movimientos voluntarios siguen un **programa motor**. Como dice el neurofisiólogo Granit, "lo voluntario del movimiento voluntario tan solo es su propósito".

VÍAS MOTORAS

Bajo la denominación de **sistema piramidal** agrupamos un conjunto de neuronas motoras superiores responsables de la activación de los músculos que inician movimientos finos, aprendidos, voluntarios y conscientes. La vía piramidal más importante es el **haz corticospinal**. Se encuentra muy desarrollada en primates y carnívoros y está formada por grandes fibras mielínicas que tienen su origen en las células piramidales gigantes de la V capa de la corteza (células de *Betz*). El haz corticospinal atraviesa el tronco del encéfalo, donde decusa la línea media y alcanza tres territorios: a) médula, mediante fibras corticoespinales; b) cerebelo (tracto cortico-pontocerebeloso) y c) núcleos motores de los nervios craneales, a través de fibras corticonucleares (figura 14.6).

Existen otras vías denominadas **extrapiramidales**, que se constituyen como sistemas de emergencia en caso de lesión en las piramidales. En el sistema extrapiramidal se incluye el conjunto de neuronas motoras superiores responsables de movimientos antigravedad, involuntarios y subconscientes. Este sistema es un grupo tan diverso y que abarca tantas áreas de control motor que es difícil adscribir funciones neurofisiológicas específicas al sistema extrapiramidal como un todo. Entre las principales vías extrapiramidales podemos citar las vías tectoespinales, rubroespinales, reticuloespinales, vestibuloespinales y olivoespinales, entre otras.

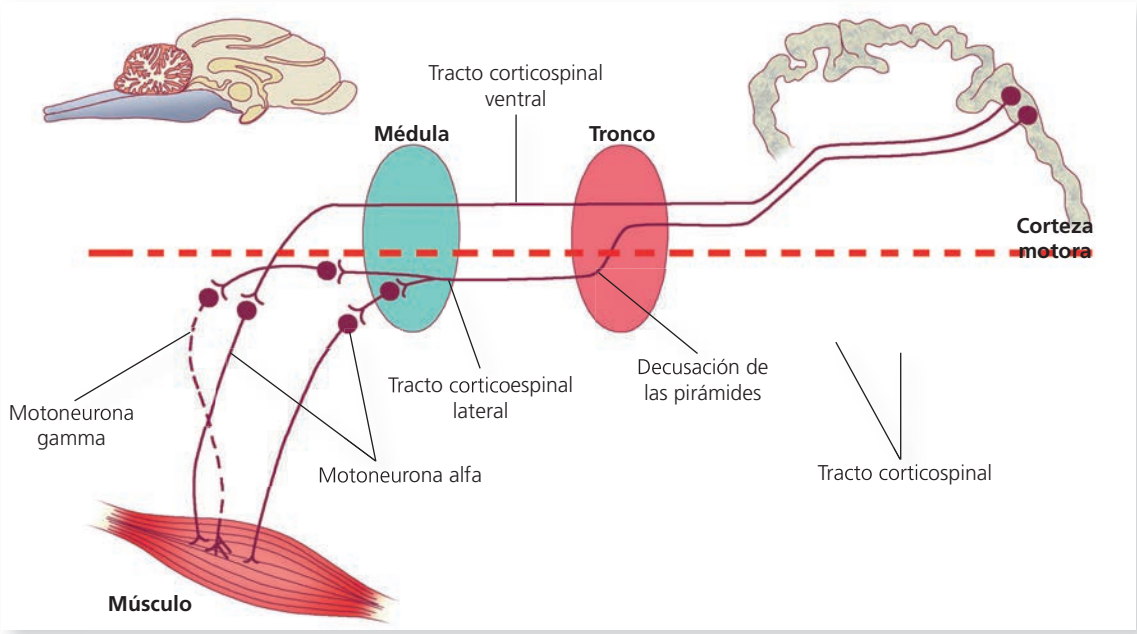


Figura 14.6 Vista lateral y frontoventral de las vías piramidales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera, S. y Ruiz, S. *Fisiología del sistema nervioso de los animales domésticos*. 2012. Don Folio.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Fisiología*. 4ª ed., 2006. Ed. Mosby Co.
- Cunningham, J.G. *Texbook of Veterinary Phusiology.* 4ª ed., 2014. Ed. Interamericana McGraw-Hill.
- Eckert, R. *Fisiología animal. Mecanismos y adaptaciones*. 4ª ed., 1999. Ed. Interamericana McGraw-Hill.
- Fitzmaurice, S.N. *Neurofisiología de los pequeños animales*. 2011. Elsevier Saunders.
- García Sacristán, A.; Castejón Montijano, F.J.; De la cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D. y Salido Ruiz, G. *Fisiología Veterinaria*. 1998. Ed. Interamericana McGraw-Hill.
- Guyton, A.C. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª ed., 2006. Ed. Interamericana McGraw-Hill.
- Reece, W.O. y Dukes, B. *Physiology of domestic animals*. 13ª ed., 2015. Willey Blackwell.
- Schaller, O. *Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature.* 1992. Ed. Enke.
- Swenson, M.J. y REECE, W.O. *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. 2ª ed., Vol.1 y 2, 1999. Ed. Uteha.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 15

Sistema nervioso autónomo

Albino García Sacristán

Contenidos:

- **Estructura funcional del sistema nervioso autónomo.**
- **Sistema simpático periférico.**
- **Sistema parasimpático periférico.**
- **Neurotransmisión química.**
- **Neurotransmisores NANC.**
- **Sistema nervioso entérico.**
- **Reflejos autónomos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La expresión ***sistema nervioso autónomo*** fue acuñada por Langley con el objeto de distinguir la porción del sistema nervioso, considerado en su conjunto, que no está bajo control voluntario y que funciona como un sistema eferente, transmitiendo señales de control a todas las estructuras del organismo animal, con excepción del músculo esquelético estriado. El sistema nervioso autónomo, también denominado *sistema vegetativo* o *neurovegetativo*, inerva en esencia la musculatura lisa de todos los órganos y sistemas de órganos, el corazón y las glándulas. Regula importantes funciones como la circulación, la respiración, la digestión, el metabolismo, la temperatura del organismo y la reproducción, así como las glándulas de secreción interna y externa. Esta funcionalidad global del sistema nervioso autónomo permite mantener el medio interno del organismo dentro de límites cuidadosamente definidos, estableciendo controles en muchos procesos dinámicos, cuyo equilibrio está tan perfectamente regulado que bajo circunstancias normales parecen ser estáticos.

Para comprender esta función reguladora, al sistema nervioso autónomo se le debe considerar como un sistema constituido no solamente por neuronas eferentes motoras, sino también por fibras aferentes sensoriales que transmitan información desde los órganos internos hacia el sistema nervioso central. Los centros nerviosos superiores integran esta información y activan las neuronas motoras viscerales apropiadas. De esta forma, el sistema nervioso autónomo genera una gran variedad de reflejos y procesos de control que permiten regular y mantener la homeostasis.

El sistema nervioso autónomo actúa en estrecha relación con el sistema endocrino y con estructuras vinculadas a la conducta, como la corteza cerebral y el sistema límbico, para mantener la homeostasis corporal. La información sensorial proveniente de receptores somatosensitivos y viscerales se dirige hacia los centros de control homeostáticos en el hipotálamo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. El hipotálamo también contiene osmorreceptores, que actúan como sensores y permiten controlar la osmolaridad, y termorreceptores, que controlan la temperatura corporal. Las eferencias motoras desde el hipotálamo y el tronco del encéfalo generan respuestas autónomas, respuestas endocrinas y respuestas conductales como la ingesta de líquidos, la búsqueda de alimentos y la regulación de la temperatura. La búsqueda de abrigo o de espacios frescos en función de la temperatura ambiente es una clara respuesta comportamental en todos los animales.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Vías aferentes

En los órganos del tórax, el abdomen, la pelvis y en las paredes de los vasos sanguíneos están situados los receptores de las aferencias viscerales, que miden, por una parte, la presión intraluminal (por ejemplo, en el sistema arterial), o el grado de distensión de los órganos huecos (por ejemplo, del intestino, de las venas, de la vejiga urinaria, etc.). Además, reaccionan a estímulos dolorosos y a los cambios de acidez y concentración electrolítica de las estructuras viscerales.

Los receptores sensoriales se continúan con fibras aferentes viscerales. Parte de estas aferencias discurren por el nervio vago y tienen sus cuerpos celulares en el ganglio sensorial correspondiente, por detrás de la base del cráneo. Otra parte de las aferencias viscerales entran en la médula espinal, junto con las aferencias somáticas, a través de las raíces dorsales; y sus cuerpos celulares se sitúan en los ganglios espinales. Los efectos de las aferencias viscerales y somáticas no se limitan a los correspondientes sistemas eferentes; es decir, las aferencias viscerales también actúan sobre el sistema somático eferente, y las aferencias somáticas sobre el sistema nervioso autónomo.

Diversas áreas de la formación reticular del bulbo, protuberancia y mesencéfalo, así como varios núcleos espinales, controlan diferentes funciones vegetativas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la secreción glandular y peristaltismo gastrointestinal, la tonicidad de la vejiga urinaria, etc. Señales procedentes del hipotálamo, influidas por otras partes del cerebro, pueden afectar a las actividades de casi todos los centros de regulación neurovegetativos del tronco del encéfalo. Por ejemplo, la estimulación de áreas adecuadas del hipotálamo pueden activar los centros bulbares de control cardiovascular, con intensidad suficiente para aumentar la presión arterial hasta más del doble de la normal. Igualmente, otros centros hipotalámicos pueden controlar la temperatura del organismo, la actividad gastrointestinal, la salivación, o regular el llenado y vaciado de la vejiga urinaria. Los centros autónomos del tronco encefálico posterior son, en gran medida, estaciones de relevo para los controles iniciados en niveles anteriores del cerebro (figura 15.1).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

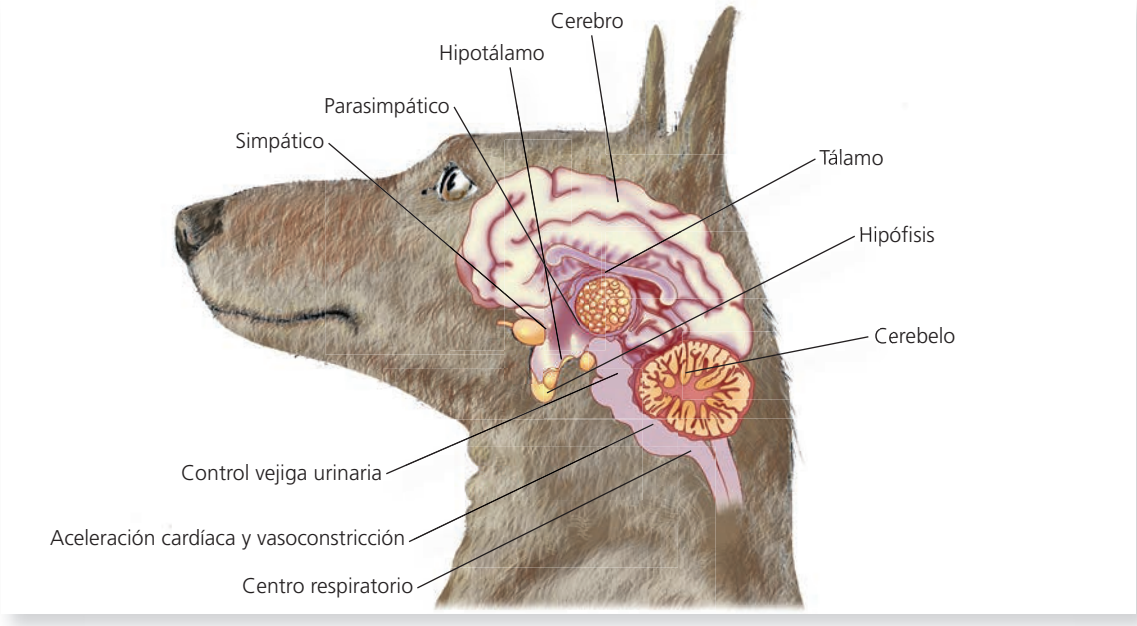


Figura 15.1 Áreas del tronco del encéfalo y del hipotálamo en el control autónomo.

El hipotálamo, como porción central del sistema nervioso autónomo, recibe la información sensorial específica que, mediante conexiones apropiadas, le permite regular las funciones motoras que producen las modificaciones necesarias para el mantenimiento de la homeostasis. Esta función la realiza a través de proyecciones motoras periféricas autónomas y que constituyen dos sistemas motores diferentes: el *simpático* y el *parasimpático*. La estimulación de las porciones posteriores del hipotálamo desencadena la actividad simpática, mientras que la estimulación del hipotálamo rostral o anterior produce actividad parasimpática. Generalmente, los centros simpáticos están influidos más intensamente por la corteza, especialmente por las áreas frontales y el sistema límbico, mientras que la entrada sensorial visceral del tálamo influye sobre los núcleos parasimpáticos. De todas formas, existen diferencias interespecíficas, ya que experiencias comparativas han demostrado que, por ejemplo, el gato responde a la estimulación cortical de forma simpática y, en cambio, el perro genera respuestas predominantemente parasimpáticas.

Vías eferentes

El sistema nervioso autónomo periférico se compone de tres sistemas diferentes: el simpático, el parasimpático y el sistema nervioso entérico. Tanto las terminaciones nerviosas simpáticas como las parasimpáticas se extienden a casi todos los órganos internos, siendo en la mayoría de los casos el efecto ejercido por estos dos sistemas antagónico sobre la función de los efectores. El sistema nervioso entérico es un sistema especial para el tracto gastrointestinal y funciona independientemente sin conexión con la médula espinal o el tronco encefálico.

Las neuronas terminales de los sistemas simpático y parasimpático están situadas fuera del sistema nervioso central (SNC, figura 15.2). Las acumulaciones de cuerpos celulares de esas neuronas se denominan *ganglios autónomos o vegetativos*. La neurona que tiene su cuerpo celular en el SNC y termina con su axón en el ganglio autónomo se llama neurona *preganglionar*. La neurona que tiene su cuerpo celular en el ganglio y termina con su axón en los efectores se denomina neurona *postganglionar* (figura 15.3).

Los dos sistemas autónomos, simpático y parasimpático, presentan diferencias importantes que se pueden establecer atendiendo fundamentalmente a tres criterios: los orígenes de las neuronas preganglionares en el SNC, la posición topográfica de los ganglios autónomos, y los neurotransmisores que actúan sobre los efectores.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

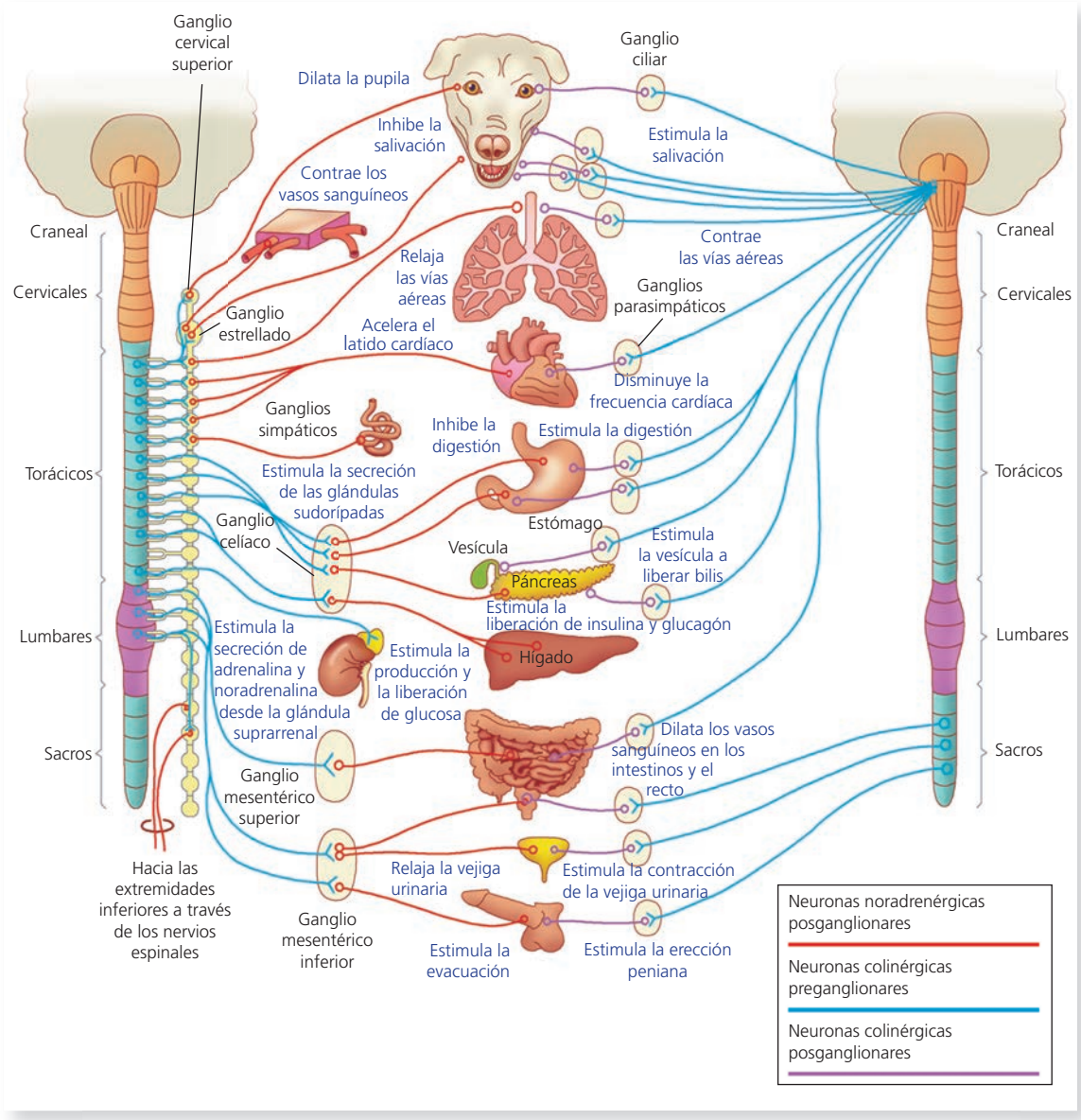


Figura 15.2 Inervación autónoma periférica de algunas vísceras.

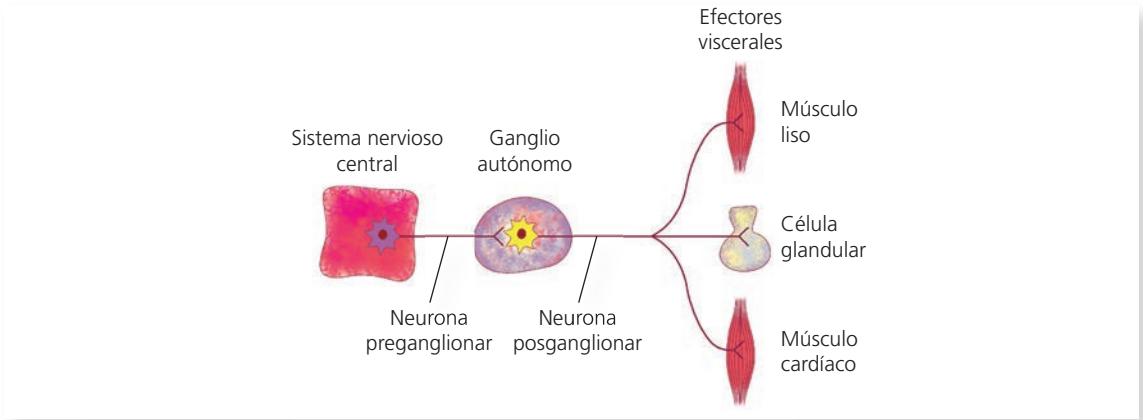


Figura 15.3 Neuronas preganglionares y posganglionares del sistema nervioso autónomo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

SISTEMA SIMPÁTICO PERIFÉRICO

Los cuerpos celulares de todas las neuronas simpáticas preganglionares están situados en las porciones torácica y lumbar de la médula espinal. El número de fibras preganglionares simpáticas de origen torácico depende del número de vértebras torácicas, que va desde 18 en el caballo a 13 en el perro. En la porción lumbar también se producen variaciones específicas; en el hombre, solamente se originan fibras preganglionares en los dos o tres primeros segmentos lumbares, mientras que en el perro, el caballo y el toro, existen de cuatro a seis contribuciones lumbares (figura 15.4).

Los axones de las neuronas simpáticas preganglionares, tanto torácicas como lumbares, salen de la médula espinal por las raíces ventrales y penetran en los ganglios autónomos donde hacen sinapsis con neuronas postganglionares. Los ganglios simpáticos están situados a lo largo de toda la columna vertebral y a ambos lados de la misma, extendiéndose en los animales domésticos desde la región cervical hasta las vértebras sacras o

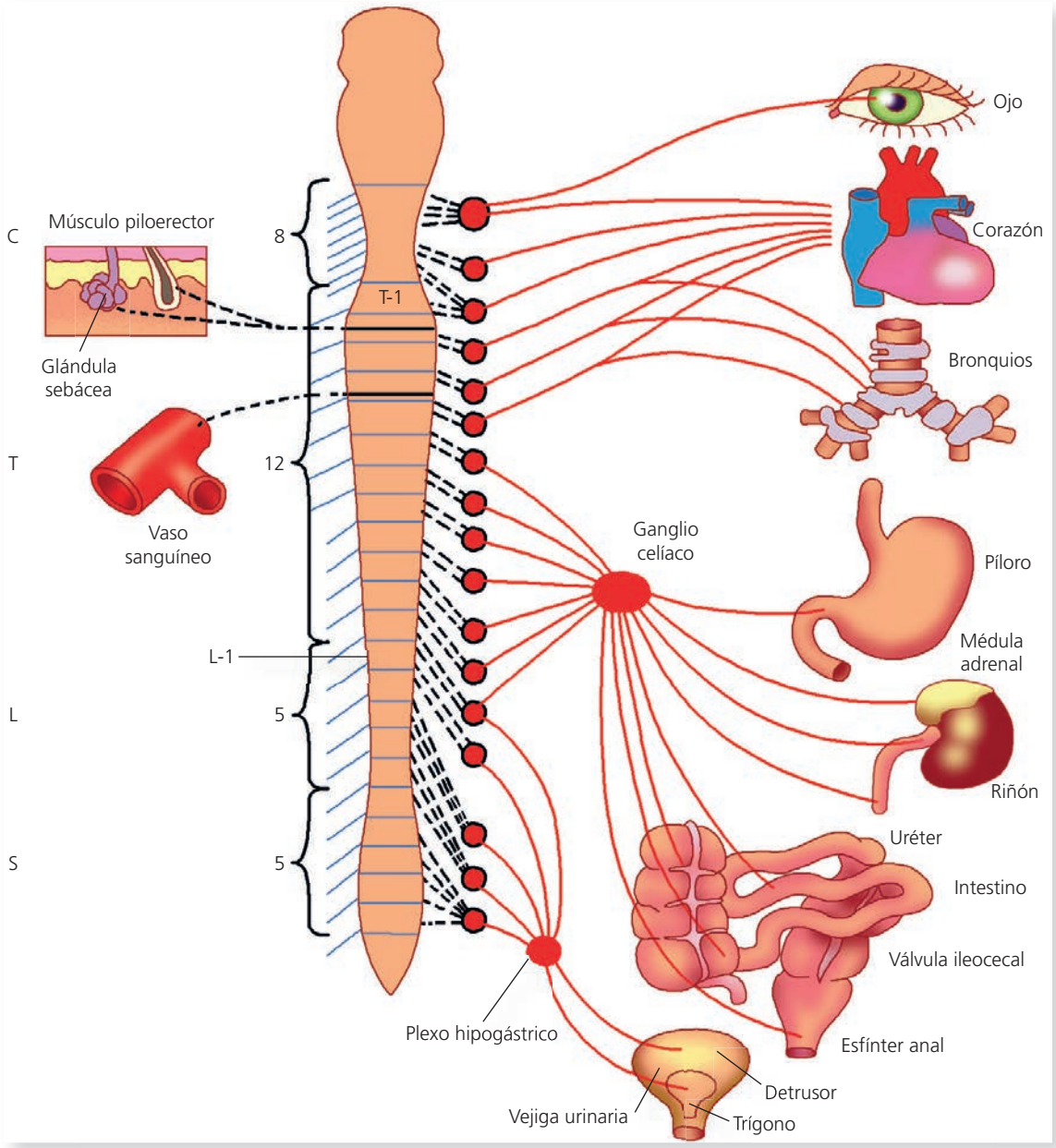


Figura 15.4 Sistema nervioso simpático.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 15.1 Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre diversos efectores.

Órganos	Estimulación simpática	Estimulación parasimpática
Ojo		
Pupila	Dilatación	Constricción
Músculo ciliar	Relajación (β)	Contracción
Glándulas		
Nasales Lagrimales Parótidas Submandibulares Gástricas Pancreáticas	Vasoconstricción y ligera secreción	Estimulación secreción copiosa
Glándulas sudoríparas	Sudoración copiosa	
Corazón		
Músculo	Aumento de frecuencia (β_1) Aumento de inotropismo	Descenso de frecuencia Descenso de inotropismo
Coronarias	Dilatación (β_2) Constricción (α)	Dilatación
Pulmones		
Bronquios	Dilatación (β_2)	Constricción
Vasos sanguíneos	Constricción moderada	Dilatación (?)
Intestino		
Luz	Descenso peristaltismo y tono	Aumento peristatismo y tono
Esfinter	Aumento de tono	Relajación
Hígado	Liberación glucosa	Síntesis glucógeno
Vesícula y vías biliares	Relajación (β_2)	Contracción
Riñón	Descenso secreción renina	Ninguno
Vejiga		
M. detrusor	Relajación (β_2)	Contracción
Trígono	Contracción (α)	Relajación
Pene	Eyaculación (α)	Erección
Arteriolas sistémicas		
Vísceras abdominales	Constricción	Ninguno
Músculo	Constricción (α) Dilatación (β_2) Dilatación (colinérgica)	Ninguno
Piel	Constricción	Ninguno
Sangre		
Coagulación	Aumento	Ninguno
Glucosa	Aumento	Ninguno
Lípidos	Aumento	Ninguno
Metabolismo basal	Aumento	Ninguno
Secreción médula adrenal	Aumento	Ninguno
Músculos piloerectores	Contracción	Ninguno
Músculo esquelético	Aumento de la glucogenólisis Aumento de la fuerza	Ninguno

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

primeras coccígeas. Estos ganglios pareados están dispuestos en segmentos y conectados por cordones nerviosos. Además de estos ganglios pares hay ganglios impares en las regiones abdominal y pélvica, en los cuales terminan los axones de las neuronas preganglionares de ambas mitades de la médula espinal.

Esta distribución ganglionar motiva que las fibras simpáticas preganglionares después de abandonar el SNC puedan seguir alguno de los tres siguientes cursos: 1) hacer sinapsis con neuronas postganglionares en el ganglio en el que penetra; 2) recorrer la cadena ganglionar craneal o caudalmente y hacer sinapsis en otros ganglios de la cadena más lejanos de su origen, y 3) recorrer distancias variables a través de la cadena ganglionar y después por uno de los nervios que salen de la cadena, llegar a un ganglio impar. Por tanto, las neuronas postganglionares pueden originarse en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios impares. Cualquiera que sea su origen, las fibras postganglionares simpáticas emergen de los ganglios e inervan los órganos diana o efectores.

En los ganglios simpáticos, pares e impares, un axón preganglionar diverge hacia muchas neuronas postganglionares, y muchas neuronas preganglionares convergen en una neurona postganglionar. Debido a esta clase de conexiones entre las neuronas preganglionares y postganglionares, la actividad de unas cuantas neuronas preganglionares se transmite a muchas neuronas postganglionares y, a su vez, una neurona postganglionar recibe la estimulación de muchas neuronas preganglionares. Este tipo de interconexiones garantiza que la excitación se transmita hacia los efectores, aun cuando solo una parte de las neuronas preganglionares esté excitada, aunque falle una parte de las mismas.

Las neuronas postganglionares sobre las que sinaptan las neuronas preganglionares de origen medular torácico inervan los órganos del cráneo, tórax, cavidad abdominal y extremidades anteriores. Las neuronas postganglionares sobre las que convergen las neuronas preganglionares que salen de las vértebras lumbares inervan la cavidad pélvica y las extremidades posteriores. Como los ganglios del sistema simpático están, en general, relativamente alejados de los efectores, los axones postganglionares simpáticos son a menudo muy largos.

Los órganos diana o efectores del sistema simpático son los músculos lisos de todos los órganos (vasos sanguíneos, intestino, órganos excretores, pelo y pupilas), el músculo cardíaco y algunas glándulas. El sistema nervioso simpático tiene un efecto excitador sobre la musculatura lisa de los vasos, del pelo, de los esfínteres intestinales, de los órganos excretores y de las pupilas, y un efecto inhibidor sobre la musculatura lisa de las vías respiratorias, así como también sobre las glándulas digestivas y de las vías respiratorias (tabla 15.1).

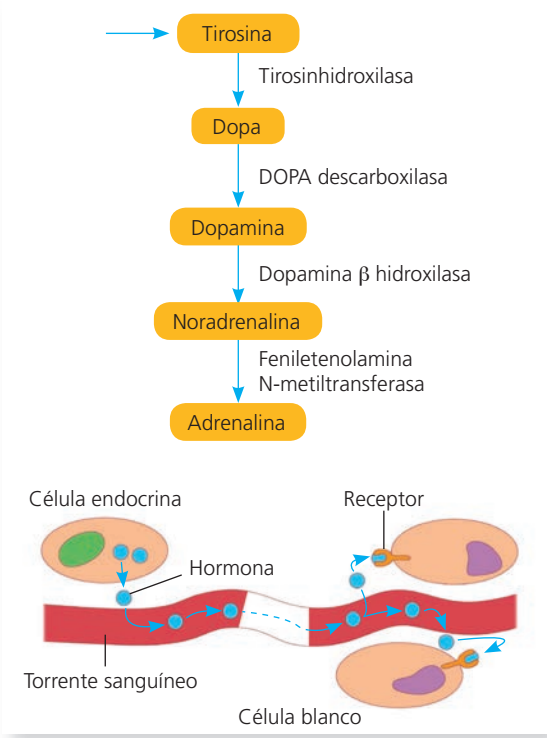


Figura 15.5 Síntesis y secreción de noradrenalina y adrenalina por la médula adrenal.

Fibras nerviosas simpáticas preganglionares recorren, sin hacer sinapsis, la cadena ganglionar a través de los nervios esplácnicos para proyectarse finalmente en la médula adrenal. Esta es un ganglio simpático transformado, que se compone de neuronas postganglionares modificadas en células cromafines. Cuando se excitan las neuronas preganglionares, la médula adrenal segrega adrenalina y noradrenalina directamente en la corriente sanguínea (figura15.5).

SISTEMA PARASIMPÁTICO PERIFÉRICO

Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares del parasimpático se sitúan en el tallo encefálico y en la médula espinal en su porción sacra. Las fibras de la porción craneal abandonan el SNC siguiendo varios nervios craneales: III (oculomotor), VII (facial), IX (glosofaríngeo) y X (vago); la mayoría de estas fibras son amielínicas y en comparación con las preganglionares simpáticas son muy largas,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

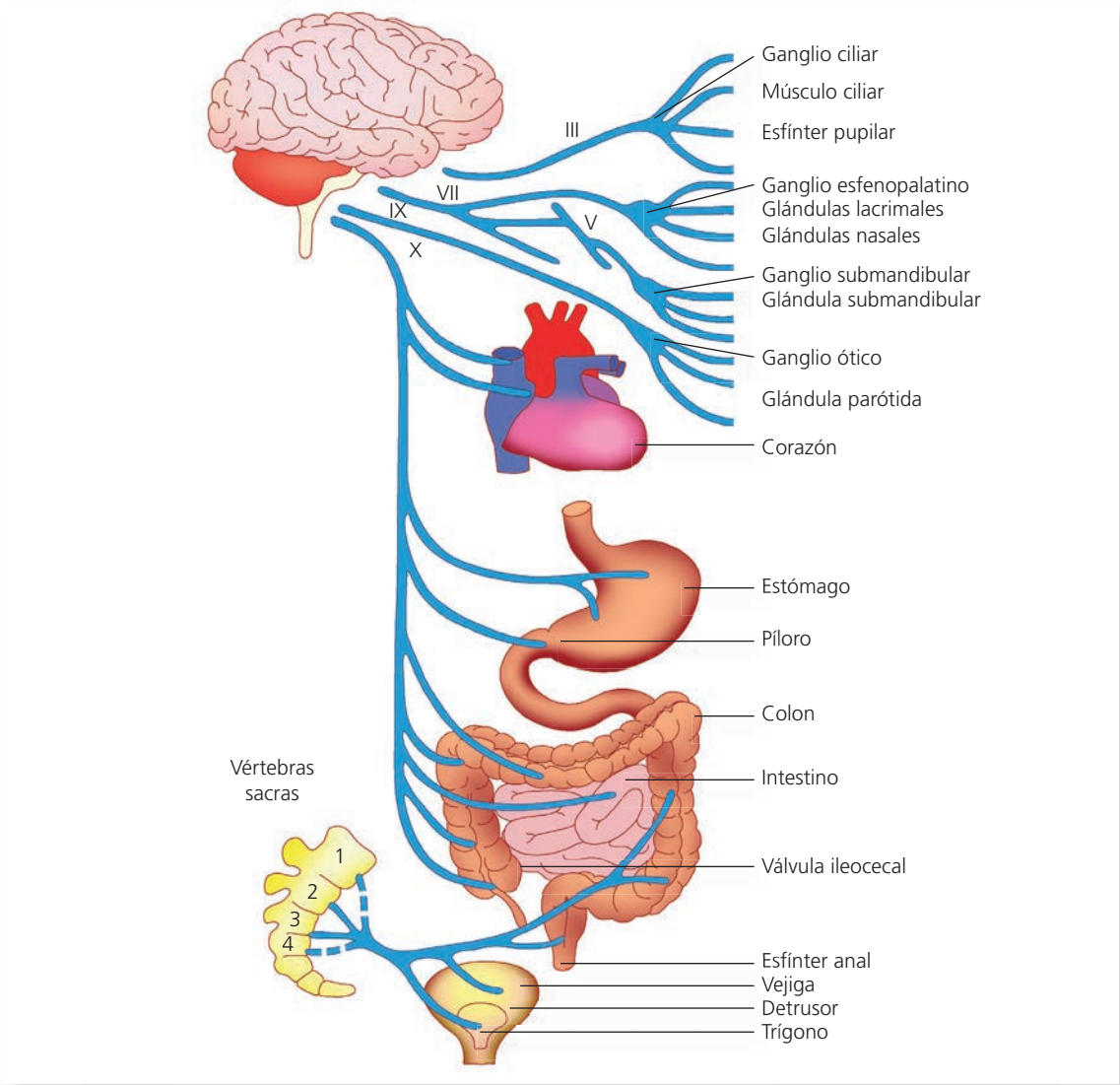


Figura 15.6 Sistema nervioso parasimpático.

porque los ganglios parasimpáticos están situados en la proximidad de los efectores (figura 15.6).

Las fibras parasimpáticas del *III par craneal* discurren con la rama ventral del nervio oculomotor hacia el ganglio ciliar, desde donde se dirigen al iris y a los músculos ciliares. Esta inervación facilita la constricción pupilar y el enfoque del cristalino por contracción del músculo ciliar.

Las fibras preganglionares del *VII par* salen de la médula oblongada acompañando al nervio intermediofacial, ofreciendo un trayecto triple. Algunas de estas fibras parasimpáticas llegan al ganglio esfenopalatino donde sinaptan con fibras postganglionares que se ramifican hasta las glándulas lacrimales, nasales y del paladar. Otro segundo grupo de fibras se continúan con la cuerda del tímpano donde llegan al ganglio lingual, de donde salen fibras postganglionares que inervan la glándula mandibular y las sublinguales, así como los vasos de la lengua. Un tercer grupo de fibras preganglionares pasan directamente a las glándulas salivales sublinguales y submaxilares y a neuronas ganglionares en la superficie de las glándulas.

Las neuronas preganglionares del *nervio glosofaríngeo (IX)* se dirigen al ganglio ótico o al plexo timpánico, de los cuales salen las fibras postganglionares que se proyectan sobre la glándula parótida, modulando la secreción y vasodilatación parotídeas.

Las fibras parasimpáticas del *nervio vago (X)* salen del núcleo dorsal de la médula oblongada. Estas fibras preganglionares, muy largas, se detienen en los ganglios inmediatos a las vísceras o en las paredes de las mismas; por tanto, las fibras

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

postganglionares son muy cortas. El parasimpático vagal se distribuye por el corazón (inhibición), el aparato respiratorio (broncoconstricción y vasodilatación pulmonar), el tubo digestivo y sus anejos, con excepción del intestino grueso (secreciones gástrica y pancreática, motricidad de las musculaturas gastroentérica y vesicular, vasodilatación de las vísceras abdominales). En la región cervical del perro, buey y caballo, el tronco del vago recibe las fibras originadas en los ganglios cervicales de la cadena simpática, con lo cual anatómica y funcionalmente este tronco es vagosimpático, ya que también contiene un pequeño grupo de fibras cardioaceleradoras.

En el núcleo dorsal donde se origina el nervio vago existen conexiones aferentes con el hipotálamo y con los centros de control visceral del bulbo y la médula, como los centros cardíacos y respiratorios.

Las eferencias parasimpáticas sacras salen de la médula formando los nervios pélvicos, que originan el plexo pélvico, y terminan en los ganglios de este. Las fibras postganglionares se distribuyen por las vísceras de la cavidad pelviana y por los órganos genitales externos, contribuyendo al mantenimiento de la actividad refleja de la micción, defecación y función sexual.

NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO PERIFÉRICO

La transmisión de impulsos entre dos neuronas, como también entre neuronas y efectores, se resuelve en su mayor parte químicamente. La teoría neurohumoral de la transmisión de los impulsos nerviosos se elaboró entre 1921 y 1940, a partir de observaciones realizadas en el sistema nervioso autónomo y en las uniones neuromusculares.

En 1852 vienen al mundo dos personalidades que influirán en el desarrollo del concepto vegetativo, *John Newport Langley* y *Santiago Ramón y Cajal*. Hasta Langley se habían ido confirmando los viejos conocimientos con las más perfiladas técnicas de la estimulación eléctrica y el registro gráfico, pero quedaban por analizar las vías exactas y, sobre todo, las conexiones. Por otra parte, Ramón y Cajal establece que la comunicación entre las células nerviosas no se realiza por medio de una malla o retículo, según defendía la teoría de Camilo Golgi, sino por contacto, a través del cual las terminaciones libres de los axones de las fibras nerviosas se ponen en relación con la membrana plasmática de la célula siguiente (figura 15.7).

La discusión existente a finales del siglo XIX y principios del siglo XX entre la teoría reticular de Golgi y la teoría neuronal de Cajal tuvo una continuidad posterior cuando se comenzaron a estudiar los mecanismos mediante los cuales se producía la transmisión de la información de unas neuronas a otras; es decir, los procesos de comunicación interneurona. El concepto de sinapsis fue acuñado por Charles Sherrington para definir las zonas especializadas de contacto entre las neuronas donde tiene lugar la transmisión de información en el sistema nervioso. Por tanto, durante las primeras décadas del siglo XX hubo una polémica entre los partidarios de las sinapsis eléctricas, que serían aquellas en las que la transmisión de información se debía a procesos exclusivamente eléctricos, y los partidarios de las sinapsis químicas, en las que los fenómenos de naturaleza eléctrica en las neuronas postsinápticas eran desencadenados por la liberación de una sustancia química.

El embriólogo norteamericano Ross Harrison proporcionó apoyo experimental adicional a la teoría neuronal a principios del decenio de los años veinte, demostrando que las dos principales proyecciones de las neuronas, las dendritas y el axón, crecen a partir del cuerpo neuronal y que lo hacen incluso en un cultivo de tejidos en que cada

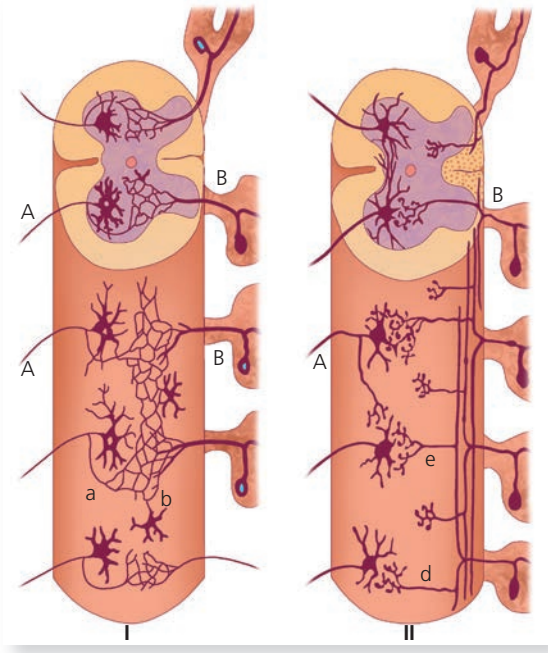


Figura 15.7 Esquema de Cajal de un corte de médula espinal donde sinaptan neuronas sensoriales **(B)** y neuronas motoras **(A).** En la parte I, según la teoría reticular de Golgi, y en la parte II, según la teoría neuronal de Cajal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

neurona está aislada de las otras. Harrison confirmó la sugerencia de Ramón y Cajal de que la punta del axón da origen a una expansión denominada *cono de crecimiento*, que dirige hacía su objetivo al axón en desarrollo, sean otras neuronas o músculos.

Cajal establece el esquema de conexiones del cerebro en los mamíferos, siendo uno de los investigadores que más ha contribuido al conocimiento de la estructura del sistema nervioso en general. Sus observaciones y teorías no solamente siguen vivas, sino que son una constante referencia en todos los laboratorios de neurociencia. Pero en el sistema nervioso autónomo dichas conexiones no podían establecerse. El método de tinción de Golgi, tan útil en el sistema nervioso central, no era tomado por las células de los ganglios autónomos. Parecía imposible, pues, resolver el problema. Sin embargo, Langley, profesor de Fisiología en la Universidad de Cambridge, encontró en la nicotina la herramienta útil para el análisis planteado. Esta aplicación de los fármacos para resolver problemas fisiológicos y bioquímicos, usada entonces por primera vez, es usual hoy en toda investigación fisiológica. La nicotina, alcaloide contenido en las hojas del tabaco, tiene la curiosa propiedad, descubierta por Langley, de estimular primero y paralizar después las vías autónomas periféricas únicamente en aquellos puntos en los que se pone en contacto la terminación de la neurona con el soma o dendrita de la siguiente, es decir, en la sinapsis. Pincelando cuidadosamente los diferentes ganglios autónomos con soluciones apropiadas del alcaloide, era posible determinar con exactitud en qué lugar una vía de inervación autónoma sufría una interrupción o, lo que es lo mismo, en qué lugar existía sinapsis. Así se conoció que, en toda vía autónoma periférica, había siempre una sinapsis intercalada a través de la cual pasaba el impulso de la fibra nerviosa, procedente del sistema nervioso central, a la célula cuyo axón transmitía los impulsos hasta el efector.

El concepto de fibra preganglionar y fibra postganglionar quedaba así definido, aun cuando no se le diera entonces el relieve funcional que en sí tiene.

Con el descubrimiento de Langley, se había hecho patente que la sinapsis y solo ella era, en la vía de inervación, el punto débil para la acción química; es decir, que las sustancias farmacológicas tenían en la sinapsis uno de sus puntos de acción, lo que hizo pronto sospechar que el propio funcionamiento de la sinapsis pudiera depender de la presencia de alguna sustancia química.

En 1905, Thomas Elliot, mientras estudiaba fisiología con Langley en Cambridge, amplió estas observaciones y postuló que "la adrenalina puede ser el estimulante químico que se libera cuando el impulso nervioso llega a la periferia". Esta hipótesis, atrevida y profética al mismo tiempo, tuvo mala suerte en su formulación. Por una parte, se anticipó en bastantes años a los acontecimientos que permitirían aceptar además de la transmisión electrogénica, la transmisión química y, por otra parte, al escoger a la adrenalina precisamente cometió un error cuyas consecuencias habían de servir de argumento para desechar la hipótesis. Así, por ejemplo, Henry Hallet Dale, profesor de Farmacología en la Universidad de Cambridge y que tanto contribuyó después al desarrollo del concepto de la neurotransmisión química, fue quien primero discutió la teoría de Elliot en base a las diferencias reales que existían entre los efectos de la adrenalina y los de la estimulación del simpático.

En 1907, Walter Dixon observó la similitud entre los efectos del alcaloide muscarina, aislado del hongo venenoso *Amanita muscaria*, y las respuestas a la estimulación vagal. Ante estos datos experimentales, Dixon postuló que "la excitación de un nervio induce liberación local de una hormona que produce actividad específica por combinación con algún componente del órgano terminal, músculo o glándula". Pero esta hipótesis tropezó con el escepticismo universal que lo desalentó de proseguir esta prometedora investigación.

En 1914, Dale efectúa un minucioso estudio de las cualidades farmacológicas de la acetilcolina, comprobando que esta sustancia reproducía las respuestas a la estimulación del nervio vago, llegando a la suposición de que la pretendida sustancia liberada por el vago fuese la acetilcolina.

Años más tarde, en 1921 en Viena, Otto Loewi demostró por medio de un sencillo experimento la existencia de un mediador químico al estimular los nervios autónomos, estableciendo la prueba definitiva de la neurotransmisión química. Loewi aisló los corazones de dos ranas, el primero con sus nervios y el segundo sin ellos. Los dos corazones estaban unidos mediante una cánula con solución salina fisiológica. El nervio vago del primer corazón fue estimulado eléctricamente, ocasionando, con ello, una disminución de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca. La solución salina con la que había perfundido el corazón estimulado la transfirió al otro corazón, observando también en este segundo corazón una disminución de su frecuencia y fuerza de contracción. Los resultados demostraban que los nervios no influyen directamente sobre el corazón, sino que liberan de sus terminales sustancias químicas específicas que, a su vez, provocan las modificaciones de la función cardíaca características de la estimulación de sus nervios. Loewi llamó

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

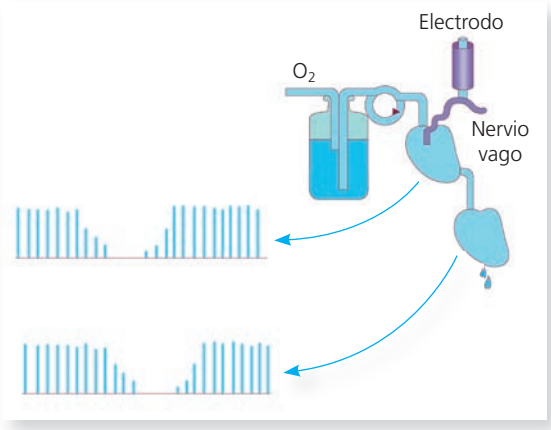


Figura 15.8 Experimento de Otto Loewi que demostró la neurotransmisión química.

vagusstoff (sustancia del vago) a esta sustancia química (figura 15.8).

En 1926, Loewi y Navratil ofrecieron pruebas que identificaban a esta sustancia como acetilcolina. Loewi descubrió también que la estimulación de los nervios simpáticos liberaba una sustancia semejante a la adrenalina, que aumentaba la frecuencia y fuerza de contracción del corazón, a la cual llamó *acceleransstoff* (sustancia aceleradora). Esta sustancia fue posteriormente aislada de los nervios adrenérgicos e identificada por Ulf von Euler, en 1946, como noradrenalina. Los trabajos de Loewi demostraban la participación de un mediador químico durante el proceso del impulso nervioso. Estudios posteriores no han hecho más que fortalecer esta teoría, hoy universalmente aceptada como *neurotransmisión química*.

En el sistema nervioso autónomo periférico existen también sinapsis químicas entre las neuronas preganglionares y postganglionares, y entre las neuronas postganglionares y los efectores, transmitiéndose en estas sinapsis la excitación por liberación de agentes químicos o neurotransmisores. Las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas liberan como sustancia transmisora en sus respectivos ganglios la acetilcolina (figura 15.9). Por tanto, todas las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, son colinérgicas. Las neuronas postganglionares parasimpáticas también liberan en los efectores acetilcolina. En cambio, las neuronas postganglionares del sistema simpático liberan, con algunas excepciones, noradrenalina. Por ello, a las neuronas postganglionares simpáticas se las denomina también neuronas adrenérgicas, mientras que las neuronas postganglionares parasimpáticas son neuronas colinérgicas. Las fibras postganglionares simpáticas que inervan a las glándulas sebáceas son una importante excepción, ya que transmiten su actividad mediante la liberación de acetilcolina; por lo tanto, estas fibras son colinérgicas.

El neurotransmisor liberado en las terminaciones nerviosas, adrenérgicas o colinérgicas, es sintetizado a partir de precursores mediante una o

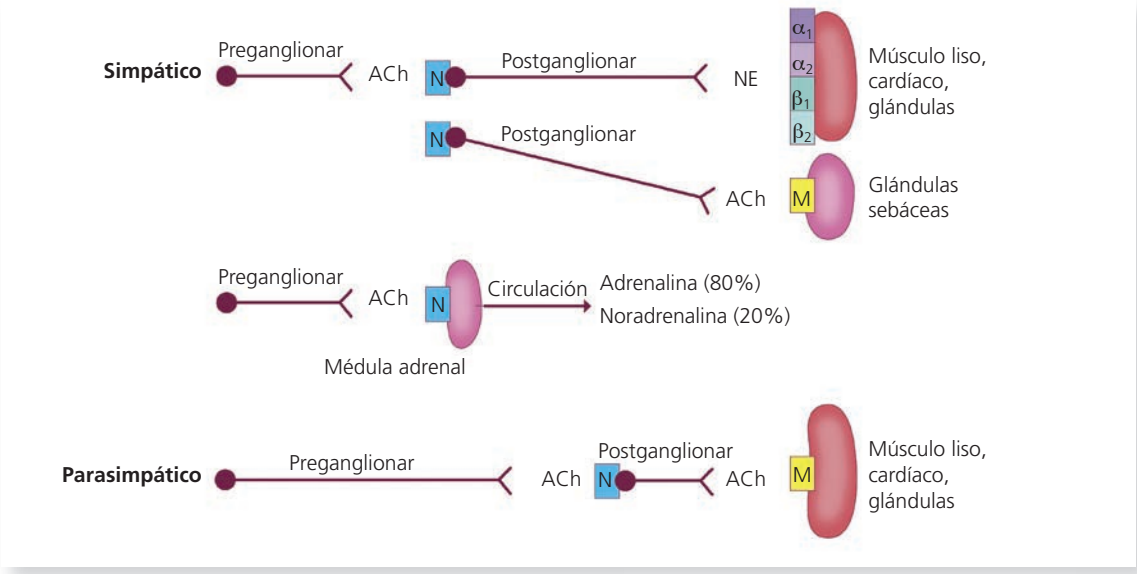


Figura 15.9 Representación esquemática de neuronas simpáticas y parasimpáticas y sus respectivos neurotransmisores y receptores. ACh: acetilcolina; NA: noradrenalina; N: receptor nicotínico; M: receptor muscarínico; α: receptor alfa-adrenérgico; β: receptor beta-adrenérgico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

varias reacciones enzimáticas. Los precursores del neurotransmisor son captados por las neuronas a partir del medio extracelular por mecanismos de transporte activo. La síntesis del neurotransmisor se realiza en el citoplasma y en los organoides subcelulares especializados de la neurona, denominados *vesículas claras* (en el caso de la acetilcolina) o *vesículas granulares* (en el caso de la noradrenalina). Las vesículas son transportadas por el axón desde el soma a las terminaciones neuronales mediante un sistema contráctil de microfilamentos.

La propagación de un impulso nervioso por la neurona despolariza la membrana del axón, aumentando su permeabilidad para el ion calcio. La entrada de calcio en la terminación nerviosa facilita el desplazamiento de las vesículas secretoras hacia la membrana del axón y la liberación del neurotransmisor al espacio intersináptico. Este espacio puede estar situado entre una terminación nerviosa y el soma o las dendritas de otra neurona, y entre la terminación de la neurona y el órgano efector. La liberación del neurotransmisor al espacio intersináptico se realiza por *exocitosis* (ver tema 6); el neurotransmisor puede entonces difundir hacia la membrana postsináptica y fijarse en determinadas estructuras receptivas, denominadas "receptores".

A principios del siglo XX, John Langley y Paul Ehrlich desarrollaron una teoría que defendía que todos los fármacos debían, en primer lugar, reaccionar con estructuras "susceptibles", es decir, receptivas, en las células diana o efectores antes de que pudieran ejercer sus efectos fisiológicos o farmacológicos específicos sobre estas células. El concepto de receptor fue propuesto por Langley con el fin de explicar la acción del curare sobre el músculo esquelético estriado. Posteriormente, Dale lo propuso con respecto al sistema adrenérgico; es decir, postulando la existencia de receptores excitadores e inhibidores en los órganos diana simpáticos. Desde un punto de vista fisiológico, un receptor es una macromolécula celular implicada en los procesos de transmisión de señal, con la que interactúan neurotransmisores, fármacos o mediadores químicos para inducir una modificación funcional. Se denominan *sitios de reconocimiento* a las regiones de la molécula receptora a las que se unen los ligandos endógenos.

Un mismo mediador endógeno puede realizar sus funciones interactuando con varios receptores. La multiplicidad de tipos y subtipos de receptores, cuyo concepto fue introducido inicialmente por Raymond Ahlquist en 1948, en relación con la diversidad de acciones de la noradrenalina, demostrando que existen diferentes receptores adrenérgicos y avanzó pruebas experimentales que apoyaban este hecho, estableciendo una distinción entre *receptores alfa-adrenérgicos* y *beta-adrenérgicos* con referencia a las diferencias en los patrones de su sensibilidad a diferentes aminas simpaticomiméticas (tabla 15.2).

Tabla 15.2 Funciones de los receptores adrenérgicos.

Receptores α	Receptores β
Vasoconstricción	Vasodilatación (β_2)
Dilatación del iris (midriasis)	Aceleración cardíaca (β_1)
Relajación intestinal	Aumento de la fuerza de contracción miocárdica (β_1)
Contracción de esfínteres intestinales	Relajación intestinal (β_2)
Contracción pilomotora	Relajación uterina (β_2)
Contracción del esfínter de la vejiga urinaria	Broncodilatación (β_2)
Inhibición de la liberación de neurotransmisores (α_2)	Termogenia (β_2)
	Glucogenólisis (β_2)
	Lipólisis (β_1)
	Relajación de la pared de la vejiga urinaria (β_2, β_3)

La existencia de receptores α y β, tal como la definió Ahlquist, ha sido confirmada mediante diversas técnicas experimentales y con el uso de bloqueadores específicos alfa y beta que han sido desarrollados posteriormente. En la actualidad, estos receptores se consideran componentes de la membrana celular que, gracias a métodos desarrollados en la química de las proteínas, ha sido posible incluso concentrar y purificar. Los receptores adrenérgicos son macromoléculas de la membrana celular, que están estrechamente asociadas con los sistemas celulares del monofosfato de adenosina y/o adenilciclasa.

Los receptores adrenérgicos, alfa y beta, presentan diversos subtipos. Los *receptores* α_1 activan la fosfolipasa C, generando inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El DAG inicia una cascada que fosforila proteínas. El IP_3 abre canales de Ca^{2+}, creando señales intracelulares de este ion. En general, la activación de los receptores a_1 genera contracción muscular o secreción por exocitosis. Los *receptores* α_2 disminuyen el AMP cíclico y causan una relajación del músculo liso como en el tracto gastrointestinal o una disminución de la secreción pancreática.

Los receptores β-adrenérgicos presentan tres subtipos que difieren en su afinidad por las catecolaminas. Los *receptores* β_1 responden con la misma intensidad a la noradrenalina y a la adrenalina. Los *receptores* β_2 son más sensibles a la adrenalina que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a la noradrenalina, mientras que los *receptores* β_3 son más sensibles a la noradrenalina que a la adrenalina. Todos los receptores beta están asociados a proteína G. Esto significa que la respuesta del efector tiene un inicio más lento y, habitualmente, dura más. La activación de estos receptores beta aumenta el AMP cíclico y desencadena la fosforilización de proteínas intracelulares. Así, la respuesta del efector depende de la vía específica activada; por ejemplo, la activación de los receptores β_1 aumenta la contracción del músculo cardíaco, en cambio la activación de los receptores β_2 relaja el músculo liso de muchos efectores.

Las neuronas colinérgicas mediante la liberación de acetilcolina activan, al menos, dos tipos diferentes de receptores. Son los denominados *nicotínicos* y *muscarínicos*. El motivo de estos nombres es que la nicotina, alcaloide sumamente venenoso contenido en las hojas del tabaco, activa también los receptores nicotínicos, pero no activa los receptores muscarínicos; mientras que la muscarina, un alcaloide aislado del hongo venenoso *Amanita muscaria*, solamente activa los receptores muscarínicos. La acetilcolina activa ambos receptores. Los receptores nicotínicos se encuentran en las membranas de las neuronas postganglionares simpáticas y parasimpáticas. Los receptores muscarínicos se encuentran en las membranas de todas las células efectoras estimuladas por neuronas postganglionares del sistema parasimpático periférico y por las neuronas postganglionares colinérgicas del simpático (figura 15.9). Se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos: M_1, M_2, M_3, M_4 y M_5, que están acoplados a proteínas G. La respuesta tisular a la activación de un receptor muscarínico varía en función del subtipo. Así, los receptores muscarínicos de subíndice impar (M_1, M_3 y M_5) están acoplados a la subunidad $G_{q/11}$ de las proteínas G, asociada a la fosforilación de los fosfatidilinositoles, produciendo, en última instancia, la movilización de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. Sin embargo, los receptores muscarínicos M_2 y M_4 están acoplados a la subunidad $G_{i/o}$ de las proteínas G que produce la inhibición de la adenilato ciclasa.

La unión del neurotransmisor a su receptor específico desencadena una serie de modificaciones moleculares en la membrana del efector que influyen en el efecto biológico. La separación del neurotransmisor de su receptor tiene lugar a través de diversos mecanismos que se traducen en inactivación enzimática, difusión del neurotransmisor fuera del espacio sináptico o recaptación del neurotransmisor o de sus catabolitos por las terminaciones nerviosas. Los neurotransmisores recaptados pueden ser nuevamente utilizados por las neuronas.

Diversos estudios han demostrado que la noradrenalina y la acetilcolina liberadas a partir de las terminaciones postganglionares (además de ejercer cada una de ellas su propia acción, generalmente opuestas, sobre el efector) desarrollan un mecanismo de interacción entre los dos sistemas, facilitando de esta forma que cada neurotransmisor influya no solo en su propia liberación sino también en la liberación de otros mediadores. Estas interacciones se pueden llevar a cabo por la existencia de *receptores presinápticos* en las terminaciones nerviosas de neuronas adrenérgicas y colinérgicas. Así, la noradrenalina y la acetilcolina inhiben su propia liberación por activación de los receptores presinápticos adrenérgicos y colinérgicos que poseen sus propias terminaciones nerviosas. Además, la noradrenalina inhibe la liberación de acetilcolina por estimulación de los receptores α-adrenérgicos existentes en las terminaciones de las neuronas colinérgicas. Igualmente, la acetilcolina inhibe la liberación de noradrenalina por estimulación de receptores presinápticos colinérgicos presentes en las terminaciones de neuronas adrenérgicas (figura 15.10). La significación fisiológica de los receptores presinápticos permite regular la liberación de los neurotransmisores y, en consecuencia, su efecto biológico. Así, en órganos inervados tanto por el simpático como por el parasimpático (corazón, musculatura bronquial, vejiga urinaria, etc.) los receptores presinápticos adrenérgicos y colinérgicos establecen un meca-

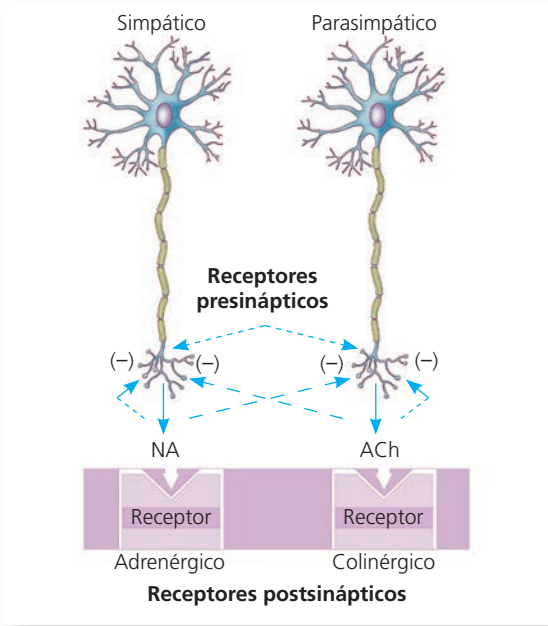


Figura 15.10 Receptores presinápticos. NA: noradrenalina; ACh: acetilcolina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nismo de interacción que impide la estimulación simultánea de los efectores por ambos sistemas, facilitando, en cambio, una actividad alternativa que permite regular adecuadamente el funcionamiento orgánico.

OTROS NEUROTRANSMISORES EN LOS SISTEMAS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO PERIFÉRICOS

Durante muchos años, los únicos neurotransmisores reconocidos en el sistema nervioso autónomo fueron la acetilcolina y la noradrenalina. Sin embargo, a partir de los años sesenta del siglo pasado diversos estudios empiezan a observar efectos neurovegetativos excitadores e inhibidores que no eran mediados por ninguno de los neurotransmisores clásicos. Así, se comprueba que ni los bloqueantes α y β-adrenérgicos, ni los bloqueantes colinérgicos modifican los efectos biológicos de diferentes estructuras vegetativas cuando eran estimuladas eléctricamente, lo cual indicaba la presencia de *fibras no-adrenérgicas no-colinérgicas* (NANC).

En 1970, Geoffrey Burnstock propone al trifosfato de adenosina (ATP) o alguna purina relacionada, como la adenosina, como neurotransmisor liberado por nervios NANC. A partir de este hallazgo se han acumulado pruebas de que la mayor parte de las neuronas, tanto del sistema nervioso central como periférico, contienen más de una sustancia potencial o demostrada en diferentes efectores. Aunque las acciones de la acetilcolina y la noradrenalina, como principales neurotransmisores del sistema nervioso parasimpático y simpático, aún brindan la estructura esencial para el estudio de la función autónoma, muchos otros mensajeros químicos, como purinas, múltiples neuropéptidos (VIP, encefalinas, somatostatina, NPY, taquicininas, CGRP, etc.), eicosanoides, dopamina, serotonina, etc., modulan o median las respuestas que ocurren tras la estimulación de neuronas del sistema nervioso autónomo.

La coexistencia de dos o más sustancias neuroactivas en una misma neurona es otro hecho que refleja el grado de complejidad de los mecanismos que regulan a los efectores autónomos. En el sistema nervioso autónomo es frecuente observar la existencia, en una misma neurona, de un neurotransmisor clásico (noradrenalina o acetilcolina) juntamente con uno o varios neuropéptidos, o purinas como el ATP. Los compuestos neuroactivos que se coliberan con alguno de los dos mediadores clásicos participan potencialmente como cotransmisores o moduladores del proceso de neurotransmisión autónoma. Por tanto, el concepto de la neurotransmisión química se ha ampliado y en estos últimos años se ha pasado a considerar, además de a la acetilcolina y la noradrenalina, a otras muchas sustancias como neuromoduladores o incluso como neurotransmisores, lo que ha determinado que las neuronas del sistema nervioso autónomo se clasifiquen en neuronas colinérgicas, adrenérgicas y NANC.

En 1980, cuando se pensaba que la neurotransmisión química estaba caracterizada y que todo consistía en establecer la presencia y función de los diferentes neurotransmisores en las sinapsis y efectores, se produce un acontecimiento que va a cambiar, en gran medida, el concepto de la neurotransmisión química. Robert Furchgott y John Zawadzki observaron en la aorta del conejo que la vasodilatación *in vitro* producida por la acetilcolina desaparece cuando los vasos sanguíneos no tienen endotelio, hecho que supuso una revolución en la fisiología cardiovascular. La acetilcolina produce relajación vascular mediante la activación de receptores muscarínicos localizados en las células endoteliales y la liberación de sustancias endoteliales que actúan sobre el músculo liso subyacente, aceptándose que en el endotelio vascular existe un *factor relajante derivado del endotelio* (EDRF) con acción vasodilatadora (figura 15.11). Diferentes estudios realizados por Salvador Moncada (1987), Louis Ignarro (1987) y Robert Furchgott (1989) aportan pruebas químicas y farmacológicas que permiten identificar el EDRF como óxido nítrico (NO), hasta entonces conocido como uno de los gases que contribuyen a la contaminación de las ciudades.

El NO es generado enzimáticamente en los vertebrados a partir de L-arginina y O_2, por la familia de las enzimas conocidas como NO sintasas calmudulina-dependientes (NOS), homólogas de la citocromo P-450 reductasa. Esta familia de NOS está compuesta por la NOS de células endoteliales (eNOS) y la NOS de neuronas (nNOS) (dos enzimas cuya actividad es estimulada por incrementos en el calcio intracelular) y por una tercera independiente de calcio (iNOS). Las tres NOS utilizan NADPH como donador de electrones y además necesitan cinco cofactores para catalizar la oxidación de la L-arginina con cinco electrones hasta formar NO y la producción estequiométrica de citrulina (ver figura 6.12).

Diversos estudios han confirmado la acción del NO en el sistema nervioso central y periférico, así como la presencia de la NOS en numerosas neuronas. La presencia de NO en el sistema nervioso plantea la necesidad de revisar el concepto tradicional de neurotransmisión química. El NO se sintetiza en algunas neuronas, produce efectos funcionales sobre otras, ejerciendo una función de mensajero

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

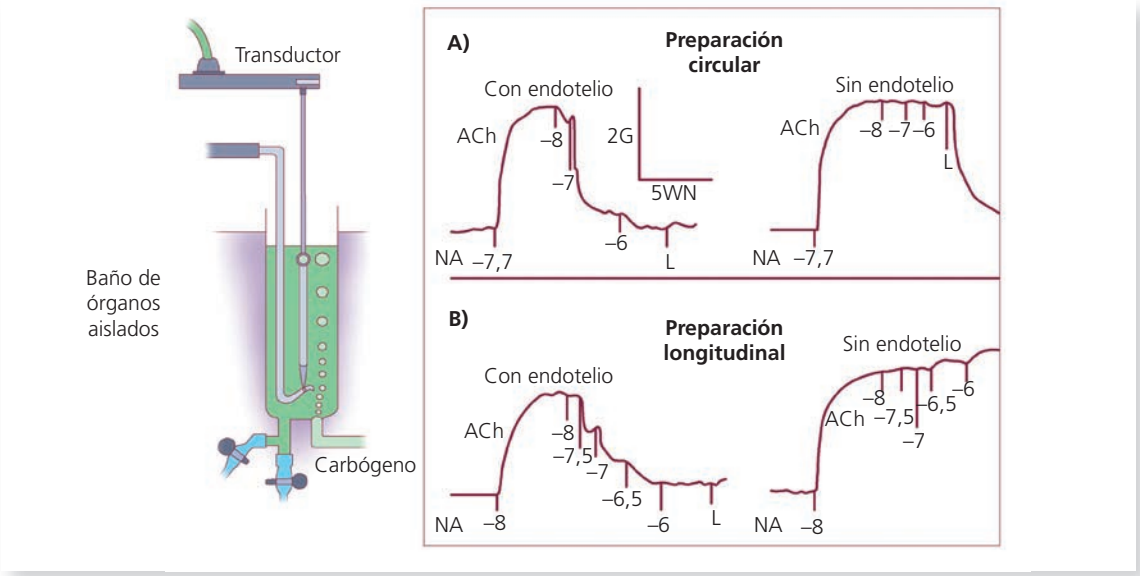


Figura 15.11 Experimento de Furchgott y Zawadzki en la aorta del conejo precontraída con noradrenalina (NA) donde observaron que cuando se retiraba el endotelio vascular, tanto de preparaciones circulares **(A)** como longitudinales **(B),** la arteria no respondía a la acción vasodilatadora generada por la acetilcolina (ACh). L: lavado.

intracelular y, sin embargo, no cumple muchos de los requisitos exigidos a una sustancia para considerarla un neurotransmisor. Así, el NO no se almacena en vesículas ni se libera por exocitosis, sino que, una vez sintetizado, se difunde en la zona próxima. Esto implica que, al contrario que otros neurotransmisores, carezca de direccionalidad y pueda actuar tanto sobre las neuronas postsinápticas como sobre las presinápticas; es decir, pueda ser un mensajero anterógrado o retrógrado. El NO solo podrá actuar sobre aquellas aferentes que contengan guanílato cíclasa. Asimismo, no actúa a través de receptores de membrana, sino que penetra en las células próximas, afectando directamente a las proteínas diana. Otra diferencia es que no existe ningún mecanismo específico de recaptación o de degradación enzimática del transmisor, cuya acción termina debido a su oxidación espontánea.

El conocimiento en estos últimos años de las funciones que el NO tiene en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, urogenital o nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales, que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la importancia que el NO tiene en el mantenimiento de la homeostasis, algunos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el NO y el O_2, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Normalmente, el sistema nervioso periférico ha sido subdividido en dos sistemas, simpático y parasimpático, los cuales, como se ha visto en apartados anteriores de este capítulo, se distinguen y diferencian claramente tanto anatómica como funcionalmente. Actualmente debe tenerse en cuenta un tercer sistema constituido por los diferentes elementos nerviosos que se distribuyen en la pared del tracto gastrointestinal. Este tercer sistema autónomo periférico ha recibido la denominación de *sistema nervioso entérico* (SNE).

La expresión "sistema nervioso entérico" fue acuñada por Langley para describir las características funcionales de los plexos descubiertos por Meissner en el tejido conectivo de la submucosa del intestino delgado y por Auerbach entre las capas circular y longitudinal del músculo liso (figura 15.12).

El tracto gastrointestinal está formado por una gran variedad de sistemas efectores (musculatura lisa no vascular, epitelios, vasos sanguíneos y células endocrinas).

El control y coordinación de estos sistemas efectores recae en el SNE, los sistemas periféricos simpático y parasimpático, y las aferencias visce-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

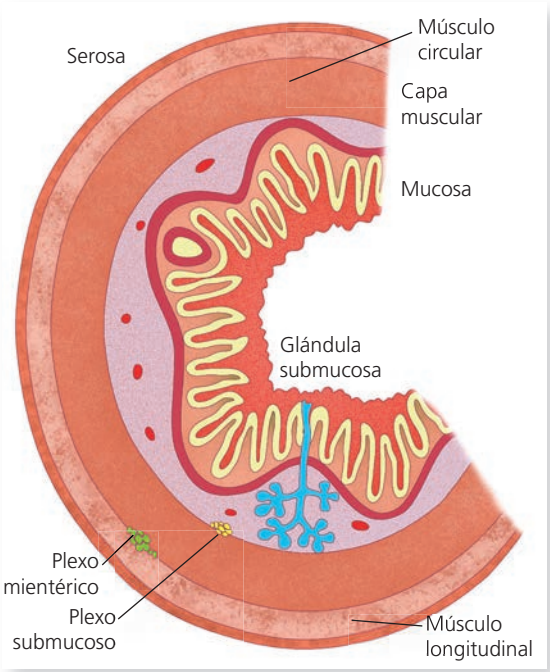


Figura 15.12 Representación esquemática de la estructura de la pared del intestino delgado, según Waldeck.

rales espinales y vagales (figura 15.13). El sistema nervioso central puede influir sobre la actividad neuronal de estos sistemas efectores por medio de la inervación eferente autónoma extrínseca, pero su mediación está preferentemente restringida a la modulación de los procesos internos. Además, la mayoría de las funciones elementales del tracto gastrointestinal no se modifican al interrumpir su inervación extrínseca, tanto simpática como parasimpática. El SNE genera "programas sensitivomotores" que permiten regular y coordinar los diversos sistemas efectores del tracto gastrointestinal. Estos programas se establecen a través de neuronas aferentes, interneuronas y motoneuronas, y en las conexiones excitadoras e inhibidores que hay entre todas estas neuronas. La mayoría de las neuronas tienen situados sus cuerpos celulares en el *plexo submucoso de Meissner*, formado predominantemente por neuronas con una función receptora, y en el *plexo mientérico de Auerbach*, cuyos circuitos neuronales procesan la información reunida por las células sensitivas del plexo de Meissner y generan las señales que coordinan los movimientos musculares. Algunas motoneuronas del SNE, especialmente en el estómago y en el colon descendente, sirven simultáneamente como neuronas postganglionares parasimpáticas. Además, se establecen aferencias con las neuronas simpáticas postganglionares en los ganglios paravertebrales, recibiendo también el sistema nervioso central información del tracto gastrointestinal por medio de aferencias viscerales. Toda esta organización facilita el funcionamiento del SNE, que actúa a modo de un terminal inteligente de un ordenador (figura 15.14).

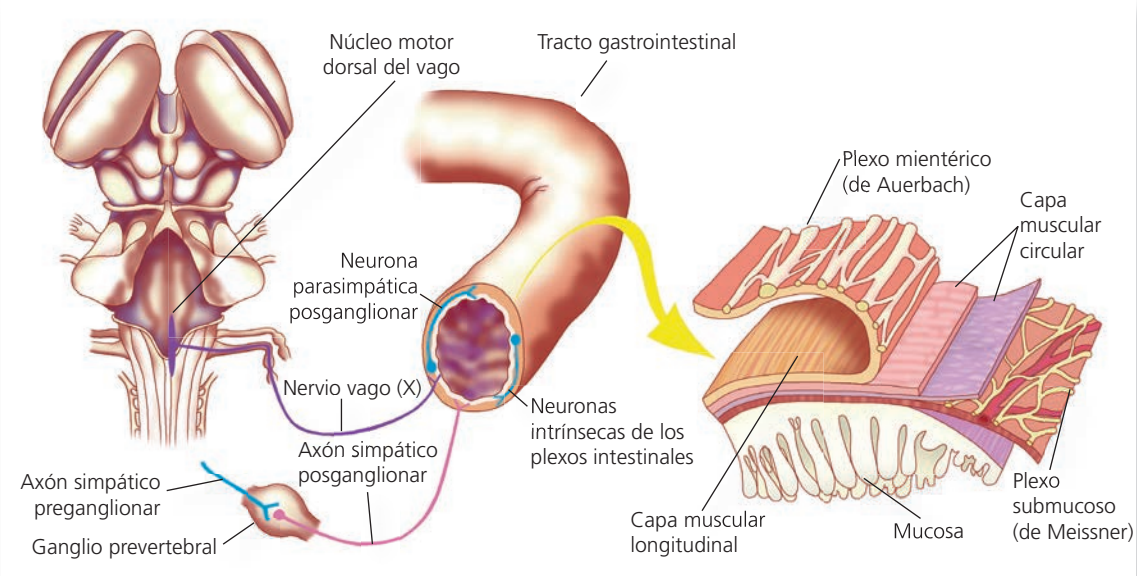


Figura 15.13 Inervación de la pared gastrointestinal por los sistemas simpático y parasimpático.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

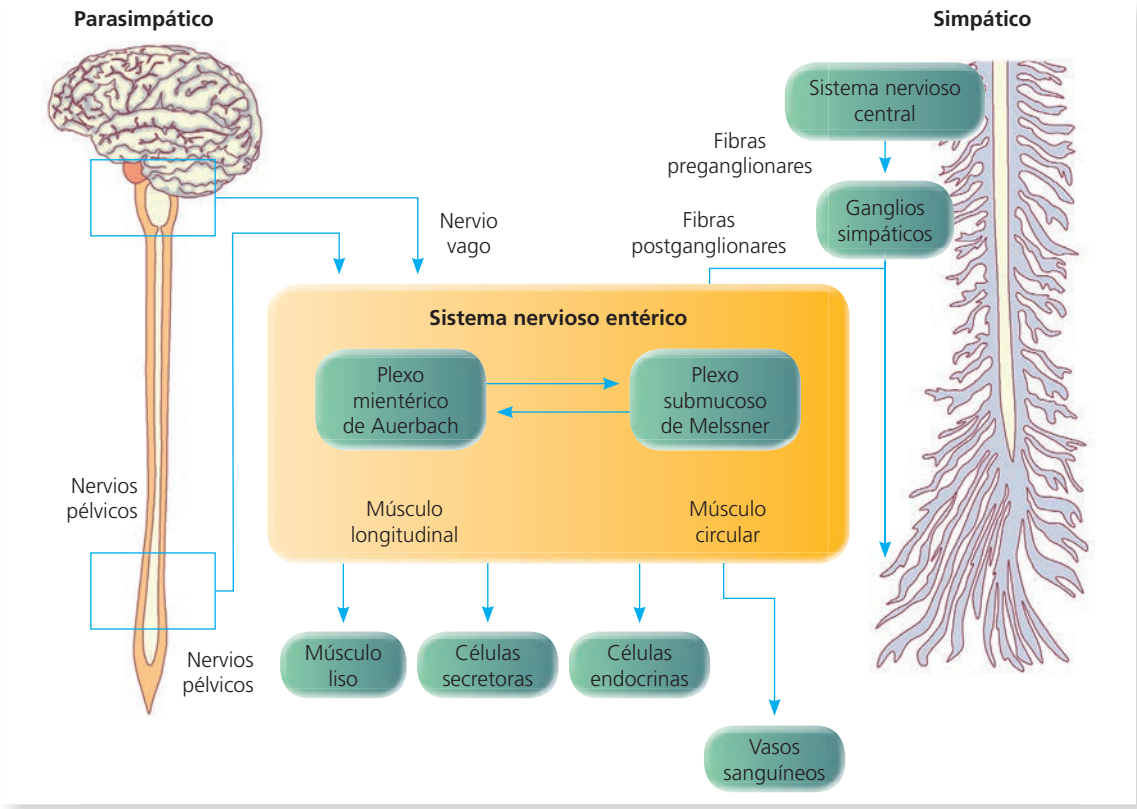


Figura 15.14 Organización del sistema nervioso entérico y el control extrínseco simpático y parasimpático.

REFLEJOS AUTÓNOMOS

La mayoría de las funciones vegetativas del organismo animal son reguladas por reflejos autónomos. Un reflejo es una actividad involuntaria de un órgano efector provocado por la estimulación de un órgano receptor. La conexión más sencilla entre las aferencias y las eferencias autonómicas está situada en la médula espinal. Básicamente, existen cinco componentes en la mayoría de los reflejos: 1) el órgano receptor; 2) las neuronas aferentes sensitivas; 3) las neuronas intermedias del sistema nervioso central; 4) las neuronas eferentes motoras, y 5) el órgano efector (músculos o glándulas). Este circuito neuronal se denomina *arco reflejo*.

Las fibras aferentes del arco reflejo autónomo son tanto viscerales como somáticas y penetran en la médula espinal por las raíces dorsales. La neurona eferente de este arco reflejo es la neurona postganglionar, que transmite su actividad a los efectores vegetativos orgánicos. Al menos dos neuronas se interponen entre las neuronas aferentes y la neurona postganglionar: una interneurona o neurona intermedia y la neurona preganglionar. De este modo, el arco reflejo autónomo más simple tiene al menos dos sinapsis, una en la sustancia gris de la médula espinal y otra en el ganglio situado entre la neurona preganglionar y la neurona postganglionar. Por el contrario, el arco reflejo somático más sencillo solamente tiene una sinapsis entre la neurona aferente y la neurona eferente.

Los reflejos autónomos son mesencefálicos, bulbares y medulares, y pueden ser provocados por estímulos exteroceptivos, interoceptivos y nociceptivos. Casi siempre son inconscientes, como los reflejos que regulan el ritmo cardíaco, la presión arterial, la motricidad intestinal… pero existen muchos reflejos en los cuales es percibido el excitante. Así, la sensación luminosa motiva los reflejos de acomodación ocular; las sensaciones gustativas y olfativas, los reflejos secretores salivales y gástricos; la sensación de distensión, a los reflejos de micción y defecación, etc.

También se pueden desencadenar reflejos autónomos por estímulos psíquicos como sucede con los reflejos sexuales. En el macho, estímulos psíquicos provenientes del encéfalo, o también estímulos en los órganos sexuales, generan impulsos que convergen en la médula sacra y originan, primero, la erección, función principalmente parasimpática, y luego la eyaculación, esencialmente una función simpática.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Otras actividades reflejas bajo control autónomo como la secreción pancreática, la regulación de la presión arterial, frecuencia cardíaca y actividad digestiva, el vaciamiento de la vesícula biliar, la excreción renal de orina, la sudoración, la concentración sanguínea de glucosa y otras muchas funciones viscerales se explican con detalle en diversos capítulos de este texto.

BIBLIOGRAFÍA

- Appenzeller, O. *The autonomic nervous system*. 1990. Elsevier, Amsterdam.
- Cunningham, J.G. *Fisiología Veterinaria*. 1992. Interamericana-McGraw-Hill, México.
- Costanzo, L.S. *Fisiología*. 2011. Elsevier España, S.L., Barcelona.
- García Sacristán, A. *La neurotransmisión química en la regulación del sistema urogenital*. 2002. Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España.
- Guyton, A.C. y HALL, J.E. *Fisiología médica*. 2011. Elsevier España, S.A., Madrid.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. *Principios de Neurociencia*. 2001. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Berne y Levy Fisiología*. 2009. Elsevier España, Barcelona.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R.H. *Fisiología de pequeñas y grandes especies*. 1994. El manual moderno, México.
- Swenson, M.J. *DUKES' Physiology of Domestic Animals*. 2004. CBS Publishers & Distributors Pvt, Ltd, New Delhi.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana*. 2014. Editorial Médica Panamericana, México.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 16

Sueño y vigilia. Conducta animal

Salvador Ruiz López

Contenidos:

- **Ritmos biológicos: sueño y vigilia.**
- **Electroencefalograma (EEG).**
- **Sueño: tipos, regulación, características y alteraciones.**
- **Vigilia: consciencia, alerta y atención.**
- **Sistema activador reticular ascendente (SARA).**
- **Conducta animal: bases neurofisiológicas y tipos de conducta animal.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los animales, al igual que ocurre con casi todos los seres vivos, muestran fluctuaciones en el desarrollo de su actividad vital, alternado periodos activos con otros tantos de inactividad. Estas fluctuaciones se denominan *ritmos biológicos* o *biorritmos*, que en su mayor parte están controlados por el sistema nervioso. Ejemplos de biorritmos son los ciclos sexuales de las hembras domésticas, las variaciones de la temperatura corporal, la secreción de diversas hormonas, los procesos fisiológicos de alimentación, respiración, actividad cardíaca y el ciclo sueño/vigilia; este último es un ritmo denominado circadiano (*circa*: cerca, *dies*: día) por la duración aproximada de 24 horas. En la primera parte de este capítulo vamos a centrarnos en las bases neurofisiológicas de la actividad sueño-vigilia; para ello, deberemos hacer referencia a las ondas y ritmos cerebrales que se detectan en el electroencefalograma. También estudiaremos con detalle los tipos de sueño, los mecanismos que los regulan, así como las características y alteraciones del sueño en los animales. Finalmente, trataremos los estados de consciencia, alerta y atención y la función del sistema activador reticular ascendente (SARA) en el mantenimiento de la vigilia.

La Etología ha adquirido en los últimos años una gran importancia, como lo demuestra el hecho de figurar en el currículo, como asignatura, de los actuales estudios de Veterinaria. En la segunda parte del capítulo desarrollaremos el apartado de "conducta animal". Los animales despliegan formas de conducta muy diferentes y altamente complejas y sus vidas pueden considerarse como una secuencia siempre cambiante de comportamientos. El conjunto de estos patrones de actividad constituye el comportamiento o conducta del animal. Así, son actividades de comportamiento las formas de locomoción, la búsqueda de alimento, las reacciones de agrado o desagrado, de defensa, ataque, huida, galanteo y apareamiento sexual, protección de crías, etc. Analizaremos con detalle las bases neurofisiológicas de la conducta animal (hipotálamo, sistema límbico, tronco del encéfalo, órganos de los sentidos y corteza cerebral) y, por último, estudiaremos los distintos tipos de conducta animal (de comunicación, termorreguladora, de ingesta, sexual, maternal, social, etc.) con especial referencia a las peculiaridades de nuestros animales domésticos.

RITMOS BIOLÓGICOS: SUEÑO Y VIGILIA

Electroencefalograma (EEG)

En los estudios neurofisiológicos del sueño, así como en la evaluación clínica de los trastornos del mismo y en estudios sobre diferentes procesos fisiopatológicos del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, epilepsias, tumores), la *electroencefalografía* ha probado ser de extraordinario interés como método de investigación y diagnóstico; y aunque su uso en medicina veterinaria no se halla muy extendido, constituye una importante herramienta en la especialidad de neurología veterinaria.

Desde la década de 1930 se conoce que el voltaje eléctrico fluctuante que refleja la actividad cerebral puede registrarse mediante electrodos colocados sobre el cráneo. Efectivamente, la corteza cerebral, constituida por una extensa colección de neuronas y células de glía, muestra una actividad eléctrica espontánea, continua y no uniforme que se manifiesta en variaciones de potencial eléctrico, que pueden registrarse mediante electrodos implantados en la misma superficie cortical -*electrocorticograma- (ECoG)* o en la piel que recubre el cráneo -*electroencefalograma- (EEG)*. El EEG es, por tanto, una representación gráfica de los cambios de voltaje de la actividad eléctrica cerebral en función del tiempo. La forma de las ondas del EEG es irregular, ya que están compuestas por una mezcla de diferentes voltajes y frecuencias procedentes de neuronas parcialmente independientes.

En los animales, la obtención de un EEG tropieza con grandes dificultades, ya que se necesita la absoluta inmovilidad y relajación del paciente. Cuando se consigue esto mediante sedación o narcosis, el EEG puede verse más o menos intensamente alterado por la acción farmacológica. Además, especialmente en el perro, el cráneo se halla recubierto por una gruesa capa de musculatura temporal, que imposibilita la colocación ideal de los electrodos que debería ser solo con piel, huesos del cráneo y las meninges entre los electrodos y el encéfalo; además el EEG obtenido se ve intensamente alterado por los potenciales procedentes de la musculatura. En el gato, las circunstancias son más favorables, pero aquí es más problemático conseguir la posición de reposo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

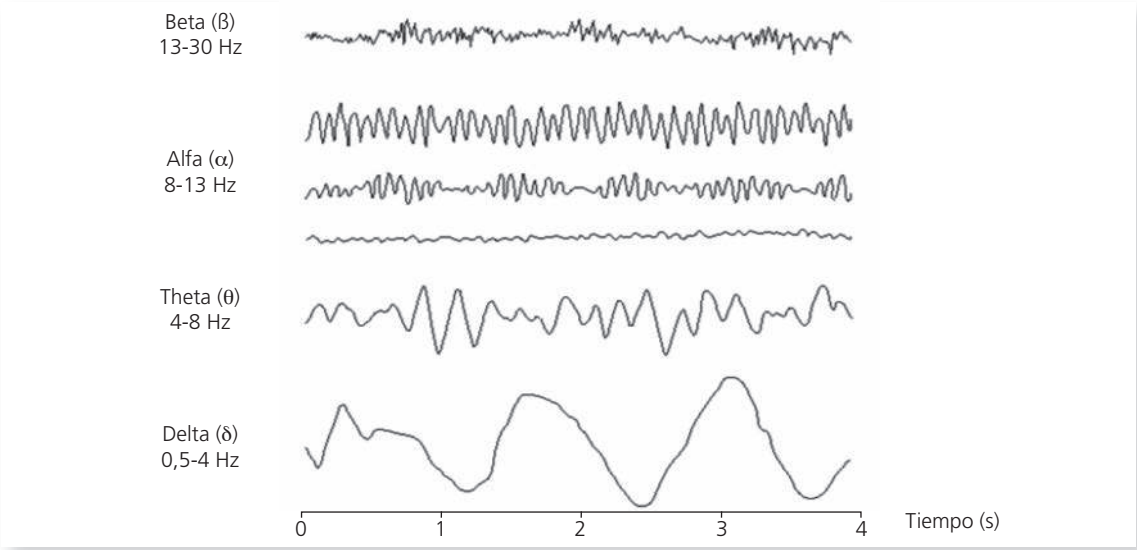


Figura 16.1 Ritmos del EEG.

Los estudios muestran que la mayor parte de la señal del EEG proviene de potenciales postsinápticos excitatorios (PPEs) e inhibitorios (PPIs) en las neuronas piramidales del córtex cerebral, y se producen en respuesta a alteraciones rítmicas de la actividad de los circuitos nerviosos tálamo-corticales. Extrapolando esta situación a una única neurona, la actividad que corresponde al EEG se explica por la alternancia de PPEs y PPIs, en la que los primeros suelen provocar descargas de las neuronas corticales. La amplitud (altura) de las fluctuaciones del voltaje en el registro del EEG depende del número de células corticales cuyos potenciales postsinápticos cambian en la misma dirección y al mismo tiempo. Debido a que el cambio de voltaje de gran amplitud se produce por la activación sincrónica de un gran número de neuronas, se dice que el EEG de gran amplitud y baja frecuencia es un *EEG sincronizado*. Cuando las neuronas se activan de forma más o menos aleatoria, se obtiene un EEG de baja amplitud y alta frecuencia que se conoce como *desincronizado*.

En un EEG normal se pueden identificar varios rangos de frecuencia característica; así, encontramos los siguientes tipos de ritmos electroencefalográficos: ritmo alfa (α), ritmo beta (β), ritmo delta (δ) y ritmo theta (θ). El *ritmo* α es el predominante en el animal adulto sano, despierto, en estado de relajación, especialmente cuando los ojos están cerrados. Sus ondas son de 8 a 13 Hz, con una amplitud entre 20-60 μV (50 μV de promedio), y se localiza mejor con electrodos occipitales y parietales. El *ritmo* β es de mayor frecuencia (13-30 Hz) y menor amplitud (5-10 μV), de más fácil registro en la corteza frontal, y sustituye al ritmo α cuando el animal despierta a una luz intensa o dirige la atención hacia algún objeto, siendo característico de estados de alerta y excitación. El *ritmo* δ tiene ondas de muy baja frecuencia (0.5-4 Hz) y gran amplitud (hasta 150 μV), aparece durante el sueño profundo y durante el coma. El *ritmo* θ presenta frecuencias de 4-8 Hz y amplitud entre 5-100 μV, se presenta durante fases del sueño menos profundo, así como en animales jóvenes y niños. A los ritmos α y δ se les llama también sincronizados y al ritmo β desincronizado (figura 16.1).

Resumiendo lo anterior, se puede decir que el EEG puede aparecer en una de estas dos formas: bajo voltaje y actividad rápida (*BVAR*), con una mayoría de ondas de bajo voltaje y corta duración; y ondas de alto voltaje y actividad lenta (*AVAL*), en el que la mayoría de las ondas son de alto voltaje y de larga duración. Por lo general, la actividad eléctrica cerebral está relacionada con el comportamiento del individuo. Así, el EEG BVAR está asociado con estados de alerta (vigilia) y AVAL con estados de sedación tales como los existentes durante el sueño o la anestesia. De este modo, la frecuencia promedio del EEG aumenta con la intensidad de la activación cerebral; resulta más baja (ondas δ) en situaciones de sueño profundo, estupor y anestesia central; adopta el ritmo α en estados de relajación física; y se hace máxima (ritmo β) durante la vigilia intensa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Potenciales evocados

Muchas áreas del cerebro y de la médula espinal no se reflejan en el EEG y es necesario utilizar otros registros electrofisiológicos clínicos para examinar su función. Desde la piel que recubre el cráneo puede registrarse la actividad sináptica de una vía sensitiva con una técnica computerizada que elimina el promedio de la actividad de fondo del EEG y realiza un promedio de la respuesta eléctrica a diferentes estímulos de un sistema sensitivo. Estas señales se denominan *potenciales evocados sensitivos*.

Unos de estos potenciales es la respuesta evocada auditiva del tronco del encéfalo. Este procedimiento electrofisiológico clínico registra los fenómenos eléctricos, que tras un estímulo auditivo, son generados por la actividad neural de los componentes de la vía auditiva que se dirige desde el nervio auditivo y a través de las radiaciones auditivas abandonan el núcleo geniculado medial del tálamo. Los potenciales auditivos troncales se utilizan en animales y seres humanos para valorar la integridad funcional del tronco del encéfalo y la función auditiva en particular. De igual manera pueden registrarse potenciales evocados sensitivos de los sistemas visual, somatosensorial o de otras modalidades sensoriales.

SUEÑO

El ciclo vigilia-sueño es un indicador importante del sistema de los ritmos biológicos. Durante la fase de vigilia el animal, al mantener la relación con el medio, desarrolla todas las acciones de alimentación, defensa y reproducción. Las fases de hiperactividad (vigilia) van seguidas de otras en las que esta aparece disminuida e incluso anulada (sueño) y que se alternan en un ritmo determinado según la especie animal y sus hábitos de vida.

El sueño se caracteriza por la ausencia reversible de la consciencia, falta de respuestas de comportamiento, aumento del umbral para todo tipo de sensibilidad, escasa relación con el medio ambiente, bajo tono muscular y supresión de la motilidad espontánea, aunque algunos grupos de músculos pueden estar más activos (ejemplo de ello son el enroscamiento en gatos y perros y el sueño en estación en los caballos). De igual modo, en la mayoría de los animales, excepto en las aves, los reflejos tónicos propioceptivos, laberínticos y visuales, responsables del enderezamiento del cuerpo y del mantenimiento de la postura normal, dejan de ser operativos durante el sueño.

En los mamíferos y en algunas especies inferiores se observan dos principales fases o tipos de sueño en función de la actividad cerebral que presenta el EEG; así, tenemos un sueño sincronizado o sueño de ondas lentas y un sueño desincronizado o sueño paradójico, que se van sucediendo alternativamente a lo largo del periodo de sueño. Cuando un animal se duerme, el estado comportamental progresa de un estado de vigilia, a somnolencia, a sueño ligero y finalmente a sueño profundo. Las frecuencias del EEG que acompañan esta secuencia, a su vez, van progresando de ritmo beta (β), a ritmo alfa (α), ritmo theta (θ) y ritmo delta (δ).

Tipos de sueño

Sueño sincronizado, de ondas lentas, NMOR o NREM

La fase de sueño que va desde empezar a dormirse hasta entrar en sueño profundo es la conocida como sueño sincronizado, sueño de ondas lentas (SOL) o también llamado sueño NMOR (no movimientos oculares rápidos) o NREM (no *rapid eye movements*). Esta fase de sueño se caracteriza por la presencia de un EEG tipo AVAL, además, durante este sueño aparece un tipo de ondas de EEG características, llamadas "complejo-K", constituidas por una corta serie de grandes ondas tipo α evocadas por ciertos estímulos visuales o acústicos.

Durante el sueño sincronizado, las funciones viscerales están habitualmente deprimidas, lo que se logra por una relativa dominancia del sistema nervioso parasimpático. Así, están disminuidas, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco, la resistencia periférica, el metabolismo basal, la temperatura interna y la producción de orina. Se produce un leve descenso del volumen minuto respiratorio, aunque se mantiene una frecuencia respiratoria normal, lo que se asocia con la disminución del nivel metabólico general del organismo. Se produce un aumento de la actividad digestiva, miosis y un descenso del pH sanguíneo y del CO_2 alveolar. Sin embargo, a nivel cerebral no se observan signos paralelos de depresión metabólica. La musculatura se halla relajada, aunque son posibles los movimientos. Durante el SOL es cuando se produce la enuresis (orinarse cuando se está dormido) en el hombre y en los animales, y es cuando el hombre habla y anda cuando está dormido. Las funciones endocrinas también pueden verse modificadas, ya que varias hormonas son secretadas con un definido ritmo diario marcado por la estrecha relación con el eje hipotálamo-hipofisario; así, por ejemplo, la secreción de GH es máxima du-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

rante el estadio de sueño lento, la prolactina (cuya secreción aumenta a medida que avanza la noche), TSH, ACTH, FSH y LH presentan picos máximos nocturnos.

Sueño desincronizado, paradójico, MOR o REM

En periodos de sueño ininterrumpidos se observa un ciclo típico donde hay una progresión del SOL ligero al SOL profundo y luego vuelve al SOL ligero. Sin embargo, el individuo en lugar de despertarse en este punto, presenta una segunda fase del sueño, el sueño desincronizado, paradójico, MOR (movimientos oculares rápidos) o sueño REM (*rapid eye movements*), conocido así porque se acompaña de una pérdida profunda del tono muscular (excepto en músculos oculares y del oído medio) con la producción de movimientos oculares sincrónicos periódicos y rápidos y marcada ausencia de tono en músculos de la nuca y contracciones musculares fásicas, sobre todo, en cara y miembros. El registro de las vías visuales muestra estallidos de actividad eléctrica llamadas *ondas PGC* (puente-núcleo geniculado lateral-corteza occipital) que acompañan a los movimientos oculares rápidos.

En el sueño REM se producen una serie de características fisiológicas diferentes a las del sueño sincronizado: se presentan patrones de EEG semejantes al estado de vigilia con actividad cortical desincronizada (BVAR, ritmo β). Además, los signos vegetativos durante el sueño REM también difieren con respecto a los característicos del sueño sincronizado; el sistema nervioso simpático se halla activo, la presión arterial se torna muy variable con aumentos transitorios, se incrementa la variabilidad de la frecuencia cardíaca, sobre todo en relación con cambios fásicos (movimientos oculares o sacudidas musculares) y se produce un aumento significativo del flujo sanguíneo cerebral. El consumo de oxígeno y glucosa por parte del encéfalo aumenta; el ritmo respiratorio se torna rápido e irregular y la temperatura corporal resulta afectada con tendencia a la poiquilotermia, al disminuir la producción de calor por la desaparición activa del tono muscular y la supresión de los escalofríos. También se producen erecciones peneanas y clitoridianas, y es durante el sueño REM donde se describe que se producen la mayoría de las ensoñaciones (soñar sueños).

La desincronización del EEG en el sueño REM sugiere un estado de sueño ligero. Sin embargo, muchos investigadores consideran el sueño desincronizado en los animales como un estado profundo de sueño, ya que entre otras consideraciones, durante el sueño REM se alcanza el más bajo tono muscular y la mayor profundidad de sueño medida por el umbral para despertar, aunque también se presenta una mayor incidencia de despertar espontáneo.

La distribución filogenética del sueño paradójico indica que responde a un proceso evolutivo relativamente reciente, de manera que el sueño REM no se ha observado en peces y anfibios y está pobremente desarrollado en reptiles, aves y en mamíferos inferiores. En los animales jóvenes, la mayor parte del tiempo de sueño se emplea en sueño REM y este tiempo se reduce con la edad; esta alta incidencia de sueño paradójico en los animales jóvenes se inicia ya en estadio fetal. En el hombre adulto, la suma de periodos de sueño REM representa un 20-25 % del sueño total y oscila entre 3-30 % en los mamíferos domésticos adultos.

La significación fisiológica del sueño REM no es del todo conocida, se sabe que el EEG fetal revela que un 80 % de las ondas detectadas corresponden a un sueño REM y que en los animales recién nacidos esta relación disminuye hasta el 50 %, por lo que parece ser que el sueño REM es prevalente en las primeras etapas de la vida. Se han propuesto varias teorías; así, el sueño desincronizado podría suponer una fuente endógena de estímulos para promover conductas motoras codificadas genéticamente, sin que se produzca acción motora alguna (debido a la intensa depresión central sobre las motoneuronas, con la excepción ya nombrada de las correspondientes a los músculos oculares y del oído medio), otras hipótesis apuntan a que podría promover la consolidación de sucesos recientemente aprendidos, que puede ser esencial para el mantenimiento de la estabilidad emocional y que además es necesario para el mantenimiento de los sistemas neurotransmisores dopaminérgicos y noradrenérgicos.

Dado que el sueño REM está asociado con la ensoñación en el hombre, podríamos preguntarnos si existe una asociación similar para los animales; de hecho, y aunque es difícil establecer si los animales pueden soñar, diversas experiencias indican que así es, un ejemplo de ello lo tenemos en el sueño de los perros, donde observamos como frecuentemente pedalean con sus patas, retuercen sus labios y hocico e incluso ladran.

Regulación del sueño

Durante el periodo de sueño, la noche para la mayoría de las especies, el encéfalo repite ciclos de sueño SOL y REM en una secuencia de sueño ligero, sueño profundo, sueño REM, sueño ligero,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

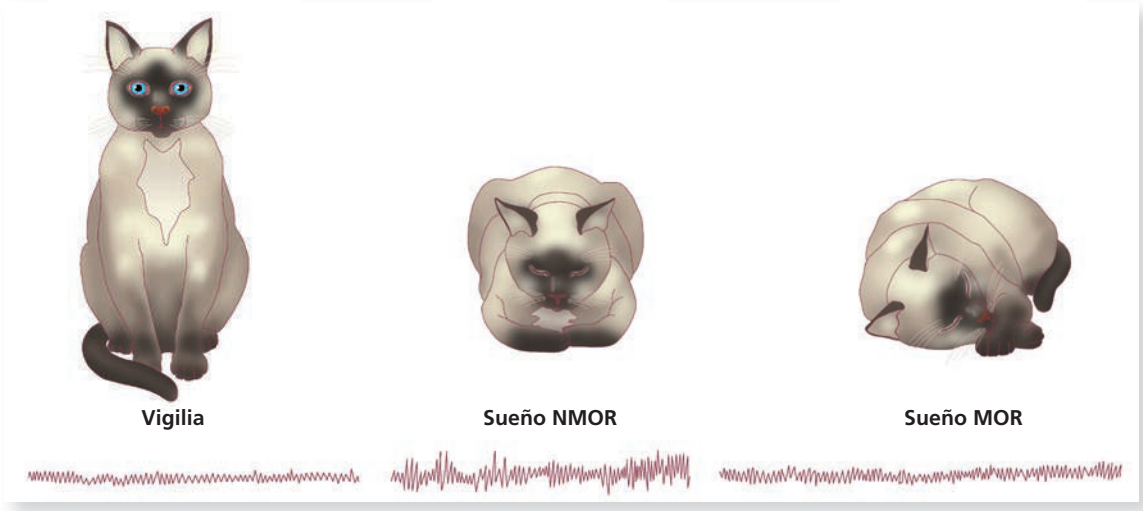


Figura 16.2 Vigilia y tipos de sueño.

profundo, etc. (figura 16.2). Conforme el periodo de sueño va progresando, la profundidad del sueño SOL disminuye y la duración del sueño REM aumenta.

Durante mucho tiempo se ha mantenido la teoría de que el sueño es necesario para regenerar bioquímica y funcionalmente al encéfalo, pero también se sabe que no todo el sueño se asocia con bajos nivel de actividad cerebral, como lo demuestra la desincronización del EEG en el sueño REM. Los animales privados de sueño mueren al cabo de 3 semanas en el caso de las ratas; en el hombre, la privación de sueño provoca alteraciones cognitivas, sensoriales y desórdenes del comportamiento. La respuesta al "porqué" del sueño está aún por resolver. Estudios recientes sugieren que el sueño, sobre todo el REM, es necesario para consolidar la memoria y el aprendizaje, así estudios realizados en roedores y en el hombre muestran que la disrupción del sueño REM evita la consolidación de la memoria a largo plazo. El sueño parece ser necesario para la plasticidad neural en el desarrollo del encéfalo, lo que se refleja en el hecho de que los animales jóvenes duermen más que los adultos.

Se han postulado varias teorías para intentar explicar la necesidad de sueño después de un tiempo prolongado de vigilia, y aunque todavía no se dispone de una interpretación satisfactoria que permita comprender la regulación de la alternancia cíclica de los periodos de vigilia y sueño, investigaciones recientes han señalado que la oscilación circadiana de la temperatura corporal rige en cierta medida este ciclo sueño-vigilia, de modo que parece ser que el sueño empieza a aparecer en el momento en el que la temperatura corporal desciende, y el despertar coincide con la subida de la temperatura corporal. Esto podría reflejar una cierta función restauradora del sueño, una necesidad de recuperación proporcional a los sistemas metabólicos asociados a la elevada temperatura corporal.

Algunas teorías neurológicas intentan explicar el sueño como un proceso pasivo; esto es, el sueño se produce como consecuencia de la simple extinción de la vigilia. En este sentido, el denominado sistema de activación reticular ascendente (SARA, ver más adelante) sería el principal mecanismo activador para mantener el estado de vigilia, de forma que si las señales aferentes que llegan a la formación reticular disminuyen, el nivel de activación del SARA desciende y con él también la activación cortical hasta que aparece el estado de sueño.

Varias experiencias abogan en favor de que el sueño se debe a procesos neurales activos y no a la menor activación cortical. Así, diversas estructuras nerviosas han sido calificadas de hipnógenas, porque su activación induce al sueño. Las lesiones de los núcleos del rafe dorsal y medial en animales de experimentación disminuyen la cantidad de sueño total, particularmente en lo que corresponde al sueño REM.

Una hipótesis química atribuye la producción de sueño a la presencia de diversos factores químicos que se irían acumulando durante la vigilia hasta alcanzar niveles suficientemente elevados como para inducir sueño, y que desaparecerían durante el descanso. En este sentido, diversos estudios han buscado durante mucho tiempo sustancias endógenas responsables del inicio del sueño y se han identificado varios compuestos hipnógenos aislados de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

inyectados a animales de experimentación durante la vigilia inducen sueño, entre ellos se incluyen los péptidos muramil, interleucina-1, péptido inductor de sueño delta (δ-SIP), prostaglandina D_2, melatonina y adenosina. También existen fuertes evidencias acerca de la participación de la serotonina, noradrenalina y acetilcolina en el control del sueño y vigilia. En este sentido, la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) parece tener un papel relevante, como lo demuestra el hecho de que los niveles cerebrales de serotonina son elevados durante el sueño y bajos durante la vigilia (los agonistas de la 5-HT actúan como ansiolíticos).

Recientemente, se ha descubierto una nueva familia química de moléculas cerebrales, de naturaleza lipídica, que inducen el sueño. En la investigación se utilizaron gatos a los que mantuvieron largo tiempo sin dormir, en estado de vigilia, realizando comprobaciones de los cambios químicos que se producían en el LCR. Con modernas técnicas de resonancia magnética nuclear y de análisis de masas por "electrospray" se descubrió que, en estado de vigilia, se acumulaba una molécula, de propiedades lipídicas, identificada como cis-9,10-octadecenoamida. Posterior y adicionalmente, se identificaron otra serie de amidas primarias parecidas, también constituyentes naturales del LCR, en gatos, ratas y humanos en vigilia, lo que indica que esos compuestos forman parte de lo que parece constituir una familia característica de lípidos cerebrales hasta ahora desconocidos. Todas ellas, han mostrado poseer propiedades inductoras del sueño. Más aún, se sintetizó en el laboratorio esa misma sustancia y su efecto fue el mismo que el de la sustancia natural. Asimismo, los investigadores han comprobado la existencia de una regulación biológica de estas sustancias, descubriendo la presencia de sistemas enzimáticos que catalizan su catabolismo, así como la existencia de fármacos específicos capaces de inhibir a esas enzimas.

Todo ello abre nuevas perspectivas prometedoras, a la posibilidad de poder regular, en casos oportunos, los estados de sueño y vigilia, controlando el nivel de concentración de este nuevo tipo de sustancias. También nos permite abrigar esperanzas sobre poder tratar adecuadamente diversas patologías del sueño, desde el común insomnio hasta alteraciones tan importantes como algunos tipos de narcolepsia.

Características del sueño en los animales

Según las especies animales existen diferencias en los ciclos de actividad sujetos a modificación por cambios ambientales y por la adaptación de nuestros animales domésticos a los ciclos de actividad humana. Al tomar en consideración la relación de los periodos de reposo con los de actividad, los animales pueden clasificarse en: monofásicos, aquellos que tienden a tener un solo periodo de sueño cada día, usualmente por la noche (humanos y aves); polifásicos, que muestran varios periodos alternantes de sueño y vigilia durante las 24 horas (muchos mamíferos salvajes y los animales domésticos jóvenes pertenecen a este grupo); e intermedios, que muestran periodos alternantes de sueño y vigilia durante la fase diurna y un largo periodo de reposo relativo (cerdos) o de actividad (gatos) en la fase nocturna. A este grupo "intermedio" pertenecen la mayoría de los animales domésticos.

La cantidad de tiempo que los animales emplean en el sueño depende de la especie, estilo de vida del animal, rango filogenético y edad y refleja en cierta medida el grado de adaptación al ambiente físico y social. Así, se observan variaciones en la duración de los ciclos de sueño y los episodios REM, y en el tiempo total destinado al sueño. La duración de un ciclo típico de sueño es de 90 min en el hombre, 60 min en primates, 20 min en perros y gatos y 10 min en ratas. La duración del sueño REM en las aves es de tan solo 10 segundos, lo que no resulta sorprendente si se considera cuál sería la consecuencia de la pérdida de tono muscular en animales que duermen "en percha". El tiempo total destinado al sueño en un periodo de 24 horas varía considerablemente según la especie y oscila entre el 80 % en la zarigüeya, 60 % en rata, gato, perro y cerdo, 45 % en chimpancé, 30 % en el hombre y 15 % en caballo, vaca y oveja. Los perros, gatos y cerdos suelen dormir profundamente varias veces al día y durante algunas horas cada vez. Por el contrario, los rumiantes parecen poco aptos para el sueño y apenas cierran los ojos durante cortos periodos. El acto fisiológico de la rumia los animales lo desarrollan en lugares tranquilos y seguros ya que el mismo se acompaña de una disminución del nivel de vigilia y en el EEG se detectan ondas lentas de gran amplitud que traducen un estado de adormecimiento o sueño ligero. Sí se conoce que, en condiciones de pastoreo, los bovinos invierten aproximadamente un tercio del periodo circadiano en rumiar, por lo que podemos afirmar que dedican al menos 8 horas de su tiempo al sueño. Normalmente, las especies predadoras duermen más tiempo que las que no lo son, así por ejemplo, los gatos pasan más de la mitad del tiempo durmiendo, con una alta incidencia de sueño REM; las posibles presas, tales como rumiantes, conejos, etc. duermen muy poco y con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 16.1 Periodos acumulativos de sueño y vigilia durante 24 horas en animales domésticos.

Especie	Vigilia (%)	Adormecimiento y sueño profundo (%)	Sueño MOR (%)
Caballo	80	16,7	3,3
Cerdo	46,3	46,4	7,3
Conejo	71,3	25,5	3,1
Gato	44,9	41,7	13,4
Oveja	66,5	31,1	2,4
Vaca	52,3	44,5	3,1

escaso sueño REM, ya que este profundo estado de sueño podría reducir su capacidad para despertarse y escapar de un posible predador. Por otro lado, los animales que se refugian en lugares seguros para dormir (guaridas) duermen más que aquellas que lo hacen al aire libre.

En el cerdo, el tiempo de vigilia es similar al tiempo de adormecimiento y sueño profundo (46 % en cada actividad), con un 8 % de sueño REM. El gato, como especie carnívora, presenta uno de los mayores tiempos de sueño REM entre los animales domésticos por 24 horas (13 %), así como un tiempo ligeramente superior de vigilia (45 %) que de sueño profundo y adormecimiento (42 %). Los bóvidos tienen menor tiempo de vigilia (53 %) que los ovinos (67 %), con mayor tiempo de adormecimiento y sueño profundo (45 % *vs.* 31 %) y de sueño REM (3 % *vs.* 2 %). El conejo, con defensa activa prácticamente nula y siempre en huida, es uno de los animales domésticos que mayor tiempo se mantiene en vigilia durante el periodo circadiano (71 %) con un tiempo de adormecimiento y sueño profundo bajo (26 %) así como de sueño REM (3 %) (tabla 16.1).

La mayoría de los animales adoptan una postura típica de sueño. Las aves, con gran sensibilidad óptica, esconden la cabeza debajo del ala, en el típico estacionamiento "en percha". La postura de sueño en los mamíferos es el decúbito lateral, aunque con todas las variaciones posibles, desde el enroscamiento en perros y gatos, hasta el decúbito lateral en extensión completa. En el perro, gato y cerdo la acción de dormir se acompaña generalmente con la actitud de decúbito lateral, aunque los animales pueden tomar el decúbito esternal. En el perro y el gato, el dormir en posición de enroscamiento les permite descansar la cabeza sobre el cuerpo a manera de almohada (figura 16.3). Los rumiantes adoptan generalmente la postura de decúbito esternal descansando el cuerpo sobre la extremidad posterior derecha y la izquierda flexionada, lo que les garantiza una mayor presión mecánica sobre el saco retículo-ruminal y facilita la actividad motora de este segmento para el tránsito alimentario y la rumia. En ocasiones adoptan para dormir, el decúbito esternal pero con todas las extremidades replegadas simétricamente bajo el cuerpo (recumbencia esternal) para prevenir la aspiración del contenido regurgitado del rumen. Pueden obtener descanso en fases iniciales del sueño (adormecimiento) en estación, ya que la rumia puede ser desarrollada por los animales en pie, aunque la preferencia sea en decúbito. En los équidos suele ser frecuente el sueño en estación, debido al sostén de refuerzo de los ligamentos sesamoideos, lo que les permite la acción de dormir de pie descansando flexionando una de las extremidades posteriores, aunque se plantea que en esta posición no logran obtener la fase REM de sueño, por lo que deben pasar al decúbito esternal y, en caso de estar sumamente cansados, a la posición de decúbito lateral. La postura durante el sueño también depende en cierta medida de la temperatura ambiente, de forma que cuando hace

Figura 16.3 Postura de enroscamiento durante el sueño en el perro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

calor los animales tienden a aumentar al máximo la superficie corporal, mientras que con el frío se disminuye, enrollándose el animal sobre sí mismo.

Una observación interesante en una gran variedad de especies, como mamíferos marinos (ballena, delfín, manatí, foca), aves (pato) y reptiles (aligator), es el hecho de que durante los periodos de sueño un hemisferio cortical duerme, mientras que el hemisferio contralateral permanece despierto, es lo que se conoce como *sueño unihemisférico*. Este comportamiento es una solución a la necesidad de mantener un constante estado de vigilancia, mientras se saca provecho de las funciones del sueño necesarias para la vida, a través de un mecanismo distinto al de periodos cortos de sueño utilizados por otras especies. Los mamíferos marinos además de vigilar la presencia de depredadores, también necesitan salir a la superficie a respirar cada poco tiempo.

Alteraciones del sueño

La privación de sueño es seguida por un incremento compensatorio del sueño en cuanto este sea posible. Sin embargo, no todos los estados de sueño resultan igualmente afectados; así, primero se aumenta el estado más profundo de sueño sincronizado seguido de un aumento del tiempo empleado en el sueño REM. El ganado vacuno es la especie doméstica más tolerante a la privación de sueño, sobre todo de sueño REM. Las alteraciones del sueño producen frecuentes dolencias en el hombre, entre dichas alteraciones se incluyen: la somnolencia diurna excesiva, la narcolepsia, el insomnio, la apnea de sueño y la enuresis. La narcolepsia y la enuresis son alteraciones que también se observan en la práctica veterinaria.

La narcolepsia es una enfermedad poco frecuente, se trata de un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad cerebral de regular normalmente los ciclos de sueño-vigilia. Se caracteriza por una excesiva somnolencia durante todo el día y repentinos ataques de sueño REM. En varios momentos del día, los individuos con narcolepsia experimentan impulsos fugaces de dormir. Si el impulso se vuelve abrumador, los pacientes se quedan dormidos durante períodos que duran desde unos segundos a varios minutos. En casos raros, algunos animales pueden permanecer dormidos durante una hora o más. Los episodios se caracterizan porque aparecen generalmente en situaciones de excitación (comida, ejercicio, juego) y pueden ser detenidos mediante estímulos externos (ruidos, tocar al animal, etc.). Pueden producirse varias veces al día. Durante el episodio no hay salivación, micción, ni movimientos musculares, aunque los músculos oculares y respiratorios no se ven afectados. Además de la somnolencia diurna, otros síntomas principales que caracterizan a la narcolepsia son la catalepsia (pérdida súbita del tono muscular voluntario), alucinaciones vívidas (al inicio del sueño o al despertar) y breves episodios de parálisis total, al comienzo o al final del sueño. La narcolepsia no puede curarse, pero la somnolencia diurna excesiva y la catalepsia pueden controlarse en la mayoría de los pacientes con tratamiento a base de fármacos estimulantes del SNC y antidepresivos.

La narcolepsia se ha descrito en el perro (caniche, doberman, retriever, dachsund), gato, caballo y en la vaca. Recientemente se ha descubierto su base hereditaria en el perro, debido a una mutación del gen responsable del receptor hipocretina-2 (orexina-2). Ratones *knockout* carentes de dicho gen muestran un incremento del sueño REM y episodios de catalepsia. Las neuronas hipocretínicas se localizan exclusivamente en el hipotálamo lateral y se proyectan a zonas de la formación reticular del tronco del encéfalo (*locus ceruleus* y núcleos del rafe), donde activan a neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas implicadas en la activación del sueño NREM y reducen la actividad de neuronas colinérgicas pontinas, responsables de la aparición de sueño REM. Así, la falta de producción de hipocretina o de sus receptores induce los repentinos ataques de sueño REM, característicos de la narcolepsia.

VIGILIA

Consciencia, alerta y atención. Sistema activador reticular ascendente (SARA)

Para que un animal sobreviva, este debe ser consciente de su entorno. La consciencia implica un incremento generalizado de la actividad del córtex cerebral. El estado de alerta implica de forma más específica un incremento del nivel de consciencia por encima de los niveles basales, y la atención implica la focalización en algún aspecto del ambiente.

Para mantener el estado de consciencia y alerta y poder percibir y responder a los estímulos, los animales necesitan que la corteza cerebral esté activa. Las neuronas que controlan la consciencia forman una cadena denominada *Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA),* que se inicia en áreas caudales de la formación reticular del tronco del encéfalo, a nivel de la médula oblongada, y se extiende rostralmente por regiones del puente,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

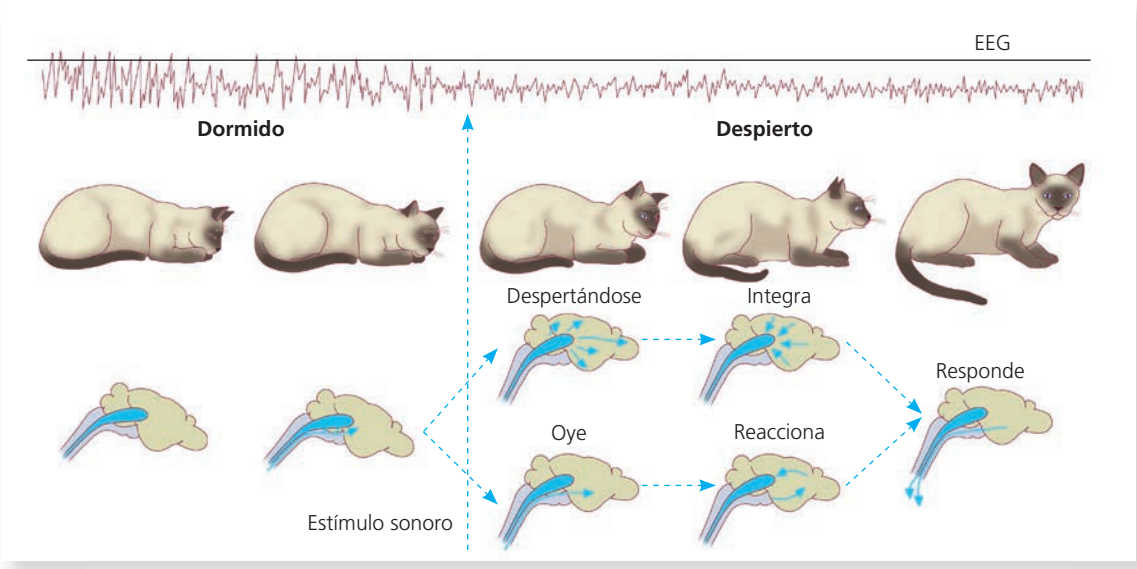


Figura 16.4 Activación del SARA en la reacción de despertamiento.

mesencéfalo, hipotálamo, subtálamo y tálamo. Desde estas zonas, las aferencias pueden seguir hasta la corteza cerebral por dos vías principales: una directa, verdadero SARA, que desde el subtálamo y estructuras próximas llega hasta la corteza cerebral y otra indirecta, denominada sistema de proyección talámica difusa (SPTD), que pasa por el tálamo, donde establece varias sinapsis y luego se distribuye a prácticamente todas las regiones corticales, como una prolongación rostral del SARA.

El SARA se encarga de determinar los niveles de excitabilidad de las neuronas de la corteza cerebral, ganglios basales y otras estructuras importantes del cerebro anterior y mantiene a las neuronas corticales en un estado generalizado de excitación, regulando los ciclos de sueño-vigilia y la modulación de la transmisión de la información sensorial, especialmente el dolor, hacia la corteza cerebral. Además de poner en estado de alerta al cerebro; selecciona los miles de estímulos que llegan a la corteza sensorial, aceptando los que el animal necesita percibir y rechazando los que son irrelevantes.

Un elevado nivel de actividad del SARA se asocia al estado de alerta cuando estamos despiertos y también se asocia con la fase de sueño REM. Este efecto se halla mediado por neuronas noradrenérgicas (del *locus ceruleus* de la protuberancia y de los núcleos ambiguo, del tracto solitario y motor del vago), neuronas colinérgicas (de la región media de la protuberancia) y neuronas histaminérgicas (del hipotálamo); un hecho conocido, observado al utilizar la primera generación de fármacos antihistaminérgicos, fue la aparición de somnolencia como efecto secundario.

Los bajos niveles de actividad del SARA se asocian con la falta de atención y las fases de sueño SOL y se deben a una disminución de la actividad neuronal anteriormente referida y/o a un incremento de la actividad de neuronas dopaminérgicas (de la sustancia *nigra* y del hipotálamo) y de neuronas serotoninérgicas (de los núcleos del rafe). El SARA, durante el estado de sueño, presenta un estado "durmiente" de débil actividad. Así, si se produce algún estímulo doloroso, visual, auditivo, etc., suficiente para interrumpir el sueño, se desencadena la reacción de "despertamiento", originada por la activación súbita del SARA (figura 16.4). El dolor es el estímulo sensorial más efectivo para producir alerta, lo que provoca la base de su utilización para valorar sujetos que muestras signos de insensibilidad.

La respuesta básica de un animal a estímulos biológicamente significativos incluye una serie de etapas, una primera de atención o alarma, que depende de la intensidad del estímulo, y posteriormente, un estado de orientación seguido de acercamiento, retirada o habituación. Las primeras etapas de atención y orientación determinan una activación del EEG y estas respuestas iniciales se disparan cuando se produce un cambio importante en las sensaciones recibidas, como por ejemplo, el cese repentino de un estímulo continuado o la estimulación repentina en un periodo de ausencia de estímulos. Así, un animal en actitud pasiva cambia a otra activa, de alerta, si un estímulo consigue

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

provocar su atención (reflejo de orientación al estímulo); por ejemplo, si un perro está atento a un estímulo sonoro, puede desplazar su atención hacia la modalidad visual si su dueño le ofrece un rico hueso.

El cerebro puede, a través de una experiencia previa, aprender a discriminar entre ciertos estímulos que no determinan consecuencias para el animal, de modo que un estímulo que inicialmente atrae la atención de un animal puede dejar de hacerlo por habituación si resulta neutro para él, es decir, si el estímulo no reporta ningún tipo de consecuencias favorables ni desfavorables para el animal. Por ejemplo, si se trata de un sonido, la primera vez que el animal lo oye se activa la formación reticular y la corteza auditiva, pero al reiterarse este sin que tenga consecuencias, aunque las señales auditivas siguen llegando a la corteza, las neuronas de la formación reticular dejan de activarse. Este proceso de habituación o acomodación se indica en el EEG por la incapacidad del estímulo para provocar un EEG típico del estado de alerta (BVAR).

Las disrupciones del SARA, ya sean metabólicas o estructurales, dañan la consciencia y pueden producir estupor profundo o coma. El término *coma* se define como la ausencia de consciencia y falta de excitabilidad cuando el animal no consigue responder frente a un estímulo intenso. El *estupor* implica un estado de consciencia deprimida en un animal que puede responder frente a algunos estímulos, si bien recae en un nivel reducido de consciencia cuando dichos estímulos desaparecen. La disrupción metabólica de la consciencia puede producirse por diversas causas, como por ejemplo hipoxia, hipoglucemia, hipotiroidismo, encefalopatía hepática, toxicidad a fármacos, fallo renal, meningitis y encefalitis, entre otras. El daño estructural puede ser resultado de un traumatismo craneal, una lesión en el tronco del encéfalo, un tumor o un embolismo que afecte al SARA o la propia corteza cerebral.

CONDUCTA ANIMAL

La conducta animal se manifiesta básicamente de dos formas: el comportamiento instintivo o innato y el comportamiento adquirido o aprendido. En muchas ocasiones, los modelos de comportamiento son muy constantes en lo que se refiere a su forma de realización en las sucesivas generaciones; los comportamientos no aprendidos, consecuencia de programas motores genéticamente determinados, se denominan innatos o instintivos. Otros comportamientos, por el contrario, son adquiridos gracias a los diversos sistemas de aprendizaje. La respuesta conductual es el resultado de lo innato o instintivo y lo adquirido o aprendido, ambos tipos de conducta no son excluyentes sino que, por el contrario, se compensan. Por lo general, los comportamientos instintivos resultan modificados por la propia experiencia del individuo al incorporar componentes adquiridos que reportan ventajas. Por esto, se admite que el comportamiento de un animal resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales, es decir, de componentes innatos y adquiridos.

El comportamiento instintivo es el denominado patrón fijo de conducta (PFC) que, a semejanza de los caracteres morfofisiológicos, pertenecen a todos los individuos de la misma especie, por lo que no precisan su aprendizaje. Los PFC son estereotipados, ya que comprenden una serie de actos motores que se desarrollan siguiendo una secuencia rígida, predecible, programada, en donde la complejidad de las estructuras nerviosas involucradas determina una importante diferencia con los reflejos simples. Entre los PFC más estudiados en los vertebrados superiores tenemos las acciones programadas de picoteo de los pollitos para su eclosión de los huevos, las vueltas que dan los carnívoros como el perro antes de echarse, el aprovisionamiento de alimentos en roedores como ardillas y ratas, etc.

El comportamiento adquirido o patrón variable de conducta (PVC) difiere en una vía muy significativa debido a que la consecuencia de un acto comportamental causa una modificación del tipo de comportamiento subsiguiente. El comportamiento adquirido puede manifestarse en forma colectiva o individual. El denominado comportamiento adquirido colectivo comprende la necesidad de estimular, mediante el aprendizaje, la puesta en marcha de conductas instintivas como requisito que pueden generalizarse a la especie para su conservación. Un ejemplo de lo expresado se observa en muchos mamíferos que nacen indefensos y faltos de habilidad para la caza de presas, por lo que necesitan aprender de sus padres o de otros congéneres. El comportamiento adquirido individual responde a la experiencia de vida del animal por lo que es inherente a él aunque esté presente como forma de conducta en otros animales de la misma especie. En esta forma de conducta le corresponde tanto a la memoria como al aprendizaje jugar un papel fundamental. En la actualidad se plantean seis métodos fundamentales de aprendizaje: habituación, sensibilización, impronta, condicionamiento clásico, método de ensayo-error y condicionamiento instrumental. El desarrollo de los sistemas de memoria y aprendizaje en los animales queda fuera de los objetivos de este capítulo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cualquier actividad de comportamiento es bastante más compleja que un simple reflejo y requiere la participación integrada y coordinada de múltiples estructuras neuronales. Una actividad de comportamiento se suele producir casi siempre ante un estímulo desencadenante y se desarrolla según un programa motor definido, dependiente de complejos circuitos neuronales que implican a diversas estructuras del sistema nervioso. A diferencia de lo que ocurre con los reflejos típicos, unas mismas circunstancias externas pueden provocar o no una respuesta de comportamiento según el nivel de motivación del animal. Cuando el animal tiene un elevado nivel de motivación específica, esta se acompaña de un impulso interior o tendencia imperiosa que urge al animal a realizar una determinada acción de comportamiento con preferencia a muchas otras. Una vez que el animal ha realizado la acción, el impulso se extingue y cesa la motivación. Posteriormente, sobreviene un estado de saciedad, en el que los mismos estímulos que antes desencadenaban la acción ahora carecen de significado.

Muchos comportamientos se dirigen a cubrir necesidades homeostáticas (búsqueda e ingestión de agua, de alimentos, termorregulación, etc.). En estos casos, la desviación de algún valor del medio interno es el origen de los impulsos que urgen a satisfacer la necesidad de que se trate, con lo que se asegura la supervivencia. El comportamiento sexual, en cambio, no tiene finalidad homeostática para el individuo, ya que no es necesario para su supervivencia, sino para la conservación de la especie.

Bases neurofisiológicas de la conducta animal

La neurofisiología del comportamiento animal comprende el funcionamiento integral de los sistemas reguladores nervioso (central y vegetativo) y endocrino; y en particular, la actividad funcional de estructuras nerviosas como son el hipotálamo, el sistema límbico, la formación reticular del tronco del encéfalo, los órganos de los sentidos y la corteza cerebral.

Hipotálamo

El hipotálamo es la región cerebral de mayor importancia en la regulación del medio interno y se constituye como el principal centro del gobierno de las funciones homeostáticas, organizado para cumplir funciones vegetativas, endocrinas, somáticas y comportamentales. Las diversas conexiones nerviosas del hipotálamo con variadas estructuras neurales del sistema nervioso vegetativo (SNV) y somático, la posesión de diferentes tipos de receptores sensibles a cambios de diversos parámetros del medio interno, su actividad neurosecretora que influye en gran parte del sistema endocrino, y su condición de ser el principal lugar de convergencia y de salida de las señales del sistema límbico, hacen posible el desempeño de un papel integrativo fundamental que abarca múltiples funciones relevantes para la homeostasis del organismo y para la iniciación y control de variadas actividades de comportamiento.

La participación del hipotálamo en la regulación de diversas conductas se deduce por la variedad de respuestas desencadenadas ante la estimulación eléctrica de áreas hipotalámicas, produciendo en los animales conductas típicas asociadas al mantenimiento del individuo y de la especie, por lo que podemos identificar comportamientos homeostáticos como son la conducta defensiva, el comportamiento alimentario, el comportamiento reproductivo, la conducta maternal y la conducta termorreguladora. Además, el hipotálamo también está relacionado con la conducta animal en cuanto a ritmos biológicos a través de la intervención del núcleo supraquiasmático y con la inducción del sueño por estimulación del área preóptica.

La estimulación eléctrica del hipotálamo lateral y de la zona paraventricular aumenta el nivel general de actividad del animal conduciendo a reacciones de cólera, desagrado, miedo, etc. Este patrón de comportamiento que se llama furor o "falsa furia" comprende en el gato, por ejemplo, la típica reacción de lomo arqueado, extensión de las patas y despliegue de las garras, así como diversas reacciones vegetativas (taquipnea, midriasis y piloerección en lomo y cola). La estimulación de la zona ventromedial y áreas circundantes produce efectos contrarios a los anteriores provocando en el animal reacciones de agrado (docilidad y mansedumbre). El impulso sexual se puede estimular desde diversas áreas del hipotálamo, especialmente sus porciones anteriores y posteriores.

Sistema límbico

El sistema límbico está formado por un conjunto de estructuras localizadas en la porción medial del telencéfalo, altamente interconectadas entre sí desde el punto de vista funcional por una serie de mecanismos que, filogenéticamente, guardan una estrecha relación con la vía olfatoria; para alcanzar en los mamíferos el rango de mayor significación en el cumplimiento de dos grandes funciones vitales: la autoconservación y la conservación de la especie.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las estructuras del sistema límbico intervienen en el análisis y elaboración posterior, por analogía con la experiencia pasada (memoria), de los patrones de la conducta emocional con los componentes motores, viscerales y hormonales vinculados a la conservación de las especies. Consta de un anillo de tejido cortical primitivo (corteza límbica) que rodea a varias estructuras subcorticales, entre las que destacan sobre todo la amígdala, el hipocampo, los núcleos septales y la corteza límbica.

La amígdala o cuerpo amigdalar interviene en los animales en la asociación de estímulos olfatorios con estímulos procedentes de otras partes del encéfalo y está involucrada en actividades vegetativas, endocrinas y respuestas motoras somáticas asociadas con la emoción (midriasis, motilidad gástrica, piloerección, deglución, etc.) así como en la expresión somática del miedo, rabia y agresión. La estimulación eléctrica de la amígdala produce efectos sobre el SNV parecidos a los que induce la estimulación del hipotálamo. Además, funciona como un centro inhibidor, evitando que se desencadenen conductas temerarias o inapropiadas en relación a ciertas actividades comportamentales (alimentación, sexo, exploración del entorno, etc.).

Al igual que sucede con otras estructuras límbicas, la estimulación de diferentes áreas del hipocampo puede producir cualquiera de los distintos patrones de comportamiento (ira, pasividad, impulso sexual, etc.). En los animales, el hipocampo recibe un alto grado de entradas de origen olfativo y está inicialmente relacionado con la toma de decisiones de conducta (instinto) ante la presencia de determinados estímulos olfatorios (por ejemplo, determinar si el animal comerá o no un alimento determinado, si el olor de un objeto sugiere peligro, si el olor corporal provoca excitación sexual, etc.). Además, se ha sugerido que el hipocampo interviene en los procesos de memoria y aprendizaje, sobre todo, en la transformación de la memoria primaria en memoria a largo plazo. Efectivamente, se ha demostrado que sin los hipocampos no se produce el proceso de consolidación de la memoria.

Los núcleos septales tienen conexiones con hipocampo, amígdala e hipotálamo. Funcionalmente parecen estar implicados en reacciones de conducta ante estímulos externos, particularmente de naturaleza sexual y agresiva. Por último, la porción menos conocida del sistema límbico, la corteza límbica, se encuentra rodeando a las estructuras límbicas subcorticales y funciona como una zona de transición a través de la cual se transmiten señales desde el resto de la corteza cerebral hasta el sistema límbico, actuando como un área de asociación cerebral para el control de mecanismos de comportamiento.

Formación reticular del tronco del encéfalo

La formación reticular presenta una estrecha relación funcional con el sistema límbico y el hipotálamo por lo que actúa como un importante factor de la conducta animal. Esta relación funcional con el sistema límbico puede alterar la consciencia, la percepción, la actividad motora voluntaria e involuntaria y modificar indicadores vitales como la respiración y la actividad cardiovascular. El nivel de vigilia del individuo es fundamental para dar la respuesta de conducta adecuada en función al estímulo que la desencadena y es la formación reticular, mediante el SARA, a la que le corresponde mantener "despierta" a la corteza para el control nervioso de las acciones conductuales.

Órganos de los sentidos

Los órganos de los sentidos captan y transmiten hacia los centros superiores informaciones del ambiente que determinan la puesta en marcha de patrones de conducta. La información procedente de estos órganos no solo excita a los animales para iniciar una respuesta comportamental, sino que también pueden modificar la respuesta inicialmente desencadenada. El desarrollo del sistema de los órganos de los sentidos no es uniforme, por lo que en el proceso evolutivo de las especies cada una ha respondido a diferentes conjuntos de estímulos en estrecha significación con su supervivencia y su reproducción. El sistema de los órganos de los sentidos comprende la existencia de receptores específicos para captar sus respectivos estímulos, una vía nerviosa de transmisión del impulso y un área cortical donde se hace consciente. Cada uno de los sentidos (vista, olfato, gusto, oído, tacto) tienen su influencia, en mayor o menor grado, en acciones conductuales en los animales. Algunas de ellas se comentarán con mayor detalle en el apartado *"Tipos de conducta animal"*.

Corteza cerebral

La corteza cerebral es el asiento de la percepción consciente de los órganos de los sentidos y de la vida de relación, la capacidad de aprendizaje y memoria, la actividad voluntaria y el movimiento animal con el objetivo de satisfacer una necesidad, de los reflejos condicionados y además, en el humano de los fenómenos típicos responsables de su

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

alta diferenciación biológica como son la conciencia, el intelecto y el desarrollo del lenguaje. En los mamíferos, la corteza cerebral va adquiriendo cada vez más una significación superior, por lo que va dominando la conducta y se va erigiendo en el centro coordinador de los patrones comportamentales, lo que se demuestra con su ablación o destrucción. Con la destrucción de la corteza cerebral se produce una pérdida total de la percepción consciente de cualquier estímulo, sea endógeno o exógeno, por lo que el animal pierde la vida de relación y desaparece todo tipo de conducta. En las aves, los ganglios basales asumen el papel que la corteza cerebral motora desempeña en los mamíferos para el control de un gran número de patrones conductuales complejos.

Tipos de conducta animal

Conducta de comunicación

La comunicación entre animales es importante para la transmisión del *status* social, para coordinar actividades y ubicar a los miembros del rebaño, para advertir sobre peligros, hacer notar los territorios establecidos y para iniciar las actividades de conducta sexual. La conducta de comunicación tiene una base genética que puede ser modificada en cierta medida por la experiencia animal. La comunicación entre los animales se manifiesta por cuatro formas básicas de lenguaje: el contacto físico, el lenguaje de las posiciones y movimientos del cuerpo, el lenguaje de los olores y el lenguaje sonoro; de manera que, la comunicación entre los animales se realiza por emisión de señales acústicas, percepción visual u olfatoria y/o contacto físico táctil como efecto básico específico de señales, o bien por distintas combinaciones de las mismas.

El contacto físico es la forma menos importante de comunicación. Este tipo de comunicación se manifiesta fundamentalmente en el caso de las crías de los mamíferos. Estímulos térmicos y táctiles sirven al cachorro del perro para su orientación hacia la madre, de igual forma se orientan las crías neonatas de gatos, conejos, cerdos y ratones, entre otras.

El lenguaje de las posiciones y movimientos del cuerpo se pone de manifiesto cuando los animales expresan algún tipo de emoción, por ejemplo, el gato ante propósitos de lucha se curva (lordosis), eriza los pelos, retrae los labios mostrando los dientes y propulsa las garras que exterioriza en los dedos. Las diferentes posiciones que toman los animales evidencian matices de los estados de ánimo y de sus intenciones. En el perro una posición erecta y rígida con el rabo elevado tenso o ubicado flexionado entre las piernas asociado a ladridos o gruñidos sordos es señal de amenaza, mientras que el movimiento acompasado y rítmico del rabo extendido expresa satisfacción o amistad y aunque ladre esto no traduce posible agresión. La mayoría de las hembras de los animales durante el celo al ser requeridas por los machos asumen postura de inmovilidad para la monta.

El lenguaje de los olores es un medio de expresión y comunicación sorprendentemente multiforme, ingenioso y sumamente matizado. Este lenguaje presupone que el animal se halla cerca del lugar en que se encontraba otro de la misma o de diferente especie. El lenguaje de los olores comunica conductas de alimentación (caza), defensa (territorios) y reproducción (hembra en celo). En el perro, la impregnación con porciones mínimas de orina en los troncos de los árboles y esquinas de las casas no traducen un deseo constante de micción, sino que el animal se ve enfrentado constantemente a los olores invisibles de sus rivales, de forma que se establece una especie de duelo de olores ritualizado en torno a la demarcación de una propiedad, es decir, en torno a un territorio.

El lenguaje sonoro tiene para los animales una significación muy especial a los efectos comunicativos. Los animales se distinguen unos a otros por el sonido emitido (voz), la hembra conoce al macho, a sus crías y estos conocen muy bien las "voces" de sus padres. El alfabeto del lenguaje animal incluye múltiples exclamaciones que traducen atención, cuidado, llamada a comer, peligro, huir, cantos sexuales, etc. En general, dentro de las señales acústicas se pueden distinguir hasta seis tipos de llamadas: llamada para mamar y de localización, en las crías; llamada para amamantar, de las madres lactantes; quejidos y llamadas de aviso, en los adultos; y cantos sexuales de los machos durante el cortejo sexual. En estudios de comunicación animal se han logrado identificar 23 palabras-señales en cerdos, 36 en zorras, 21 en gatos y 30 en gallinas. Es interesante destacar que las señales de alarma ante el peligro no se efectúan por el deseo consciente de advertencia al resto del rebaño, sino que son producidas instintivamente, ya que incluso el animal puede emitir estas señales estando completamente solo.

Comportamiento termorregulador

Los animales tienden a buscar el microambiente en el que se encuentran de forma más confortable. Así, en ambientes cálidos, las ovejas por ejemplo, buscan sombra para la cabeza y, si no la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

encuentran, se ponen con la grupa hacia el sol y dejan de andar o pastar. Los cerdos suelen colocarse a la sombra, y a menudo se revuelcan en el fango, agua o áreas humedecidas con heces y orina. Incluso el apetito puede ser considerado como un mecanismo termorregulador, ya que los animales adaptan la ingesta de sus alimentos a la temperatura ambiente. Así, por ejemplo, los rumiantes de las zonas tropicales reducen su producción calórica por anorexia voluntaria.

Los animales recién nacidos tienen escasa capacidad termorreguladora. La conservación del calor por amontonamiento es un factor básico en el comportamiento social de las especies polítocas en el momento del nacimiento. De igual manera, en climas fríos, los cerdos por ejemplo, tienen gran inclinación a amontonarse unos encima de otros cuando el abrigo es insuficiente.

Las respuestas termorreguladoras incluyen componentes vegetativos, endocrinos y motores somáticos, que ajustan la intensidad del metabolismo, el riego sanguíneo superficial, la sudoración, el jadeo, etc., a las necesidades homeostáticas del animal. Los cambios de conducta termorreguladora son controlados por el hipotálamo, que recibe señales de termorreceptores cutáneos, viscerales, espinales y del propio hipotálamo. Como hemos comentado anteriormente, la termogénesis está asociada a las áreas hipotalámicas caudales, y la termólisis a las áreas que rodean los núcleos hipotalámicos óptico y supraóptico.

Conducta en la ingestión de alimentos y bebida

El comportamiento alimentario presenta su base en el tipo de alimento que consume la especie animal. En las acciones del comportamiento alimentario se describen los denominados patrones especializados como son rumia (rumiantes), hozado (cerdos), coprofagia (gallinas), cecotrofia (conejos), hábitos primitivos (perros) y el almacenamiento de alimentos temporal (primates) o permanente (roedores).

Los bovinos al presentar un amplio saco retículo-ruminal tienen la capacidad de almacenar alimentos desarrollando una masticación de ingestión rápida y superficial para posteriormente, dirigirse a un lugar seguro y tranquilo para efectuar su patrón especializado de conducta: la rumia. Mediante la rumia, el alimento es regurgitado a la boca para someterlo a una segunda masticación (mericica), profunda y laboriosa, que ocupa prácticamente un tercio del día (8 h), con el objetivo de reducir la talla física de las partículas alimentarias, facilitando la actividad fermentativa en el saco retículo ruminal y el tránsito alimentario.

El hozado es un patrón especializado alimentario de carácter conductual en el cerdo que tiene como base fisiológica un mecanismo complejo que cumple una función exploratoria habitual de carácter vital en la especie, como son el comer y beber. El hocico y el disco de la nariz les sirven de instrumento para sentir, escudriñar y manipular cualquiera de los elementos u objetos que les rodean, de forma tal que al tiempo que adquieren sensaciones táctiles y olfatorias importantes relacionadas con su acción de vida, se entretienen.

Las gallináceas silvestres y en especial la gallina doméstica desarrollan un patrón especializado de conducta alimentaria, la coprofagia o ingestión de heces fecales, que les permiten optimizar el proceso digestivo al reciclar las heces, ricas aún en nutrientes, debido a que poseen un tracto intestinal corto, en proteína microbiana y en vitaminas, principalmente del complejo B que son sintetizadas por los microorganismos cecales.

El conejo desarrolla un patrón especializado de conducta alimentaria que le permite el reciclaje del contenido intestinal: la cecotrofia o reciclaje del contenido cecal que efectúa en momentos de máxima tranquilidad y seguridad, por lo que el animal no puede sentirse estresado, lo que se demuestra por los bajos niveles de ACTH-cortisol en sangre cuando desarrollan esta actividad. Se ha comprobado que situaciones de estrés reiterado determinan un cese de dicha actividad y como consecuencia se presentan estados subnutricionales.

En el comportamiento alimentario se describen patrones especializados para varias especies animales, independientemente de la abundancia de alimento, tal como es el hábito primitivo de los perros de esconder la comida una vez saciado el hambre (principalmente huesos) y trasladar alimentos de un sitio a otro o el almacenamiento de alimento en áreas específicas, como se observa en pequeños roedores (ratones, hámster) que transportan granos sueltos hacia sus cuevas subterráneas. El almacenamiento temporal en los abazones (mejillas distensibles) se describe en primates y hámster, señalándose como ejemplo que el mono papión puede almacenar en sus mejillas un volumen de alimentos equivalente al doble de su capacidad gástrica.

Diversos núcleos del hipotálamo lateral tienen relación con el hambre y el comportamiento de búsqueda e ingesta de alimento. Su estimulación eléctrica provoca hambre en un animal ya saciado y la destrucción da lugar a inapetencia. En los núcleos ventromediales se localizan áreas cuya estimulación produce saciedad y hace al animal

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

inapetente y tranquilo aun cuando antes se mostrara voraz. Su destrucción conduce a voracidad insaciable y obesidad.

En cuanto al consumo de agua, este depende de la especie, edad, peso vivo, raza, estado de salud, frecuencia de alimentación, grado de hidratación del alimento, actividad física del animal, nivel de producción de leche en la hembra lactante, etc. Los mamíferos requieren mayor cantidad de agua que las aves, pero todos deben disponer de agua *ad-libitum*. Todos los animales necesitan tomar agua en cantidades suficientes y a intervalos periódicos según los requerimientos de la especie. La mayoría de los mamíferos mueren si pierden el 20 % del agua corporal y tan solo el camello puede perder hasta un 40 % o más sin correr serio peligro.

El hipotálamo regula el agua corporal en dos formas distintas, creando la sensación de sed que hace que el animal beba agua y controlando la excreción de agua por la orina (hormona ADH). Efectivamente, el incremento en la osmolaridad de la sangre que perfunde al hipotálamo produce excitación de los osmorreceptores del núcleo supraóptico, que causan la liberación de ADH. Además, la condición hiperosmótica provoca la reclamación de agua e incrementa también la ingesta hídrica, estimulando un "centro de la sed" en el hipotálamo lateral, que provoca en el animal un intenso deseo de beber agua.

Comportamiento sexual

La conducta de los animales desempeña una función muy importante en las funciones reproductivas. A nivel hormonal participan todas las hormonas de funcionalidad sexual. En la organización nerviosa de la conducta sexual intervienen hipotálamo, sistema límbico, médula espinal y corteza cerebral. Existen distintos patrones de cortejo, exhibición, actividades motoras y posturas, orientados para atraer al macho, reunir los gametos femeninos y masculinos, asegurar la fecundación y gestación de la hembra y la perpetuación de la especie. Estos patrones básicos de conducta sexual se agrupan en tres periodos: precopulatorio, copulatorio y postcopulatorio.

En los machos, por el papel activo que desarrollan para la cópula, se describe un conjunto de reflejos o acciones nerviosas complejas que se producen de forma secuencial y que consisten en: reflejo de acercamiento y de preparación sexual y reflejo de erección del pene (periodo precopulatorio), reflejo de monta y abrazo, reflejo de búsqueda para la introducción del pene, reflejo de fricción mecánico-térmico y reflejo de eyaculación (periodo copulatorio) y reflejo de desmonta y recuperación (periodo postcopulatorio) (figura 16.5).

La conducta de la hembra durante el periodo precopulatorio permite la descripción de dos etapas. En una primera etapa se produce el comportamiento masculino de monta, donde la hembra próxima al celo ejecuta la monta de otras hembras del rebaño, tal como se observa en bovinos, cerdas y perras, al tiempo que los machos detectan su proximidad a la excitación sexual por el olfateo de la región anogenital de la hembra seguido de un efecto de estiramiento del cuello con protusión del labio superior hacia arriba para aproximarlo a las fosas nasales e incrementar el olfateo, por el órgano vomeronasal, de la secreción obtenida en la hembra, por lo que muestra los dientes, produciéndose el llamado frunce labial o *flehmen*. El incremento de estrógenos en sangre de la hembra hace que esta pase a una segunda etapa o incremento espontáneo de la actividad, observándose cambios en los genitales externos como elongación y edema de la vulva e hiperemia de su mucosa con apertura de los labios vulgares, muy manifiestos en la yegua

Figura 16.5 Reflejos de acercamiento y de monta en los équidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 16.6 Edema de vulva y apertura de labios vulgares (guiños vulvares) en la yegua en celo.

en celo (guiños vulvares) (figura 16.6), erección del clítoris y en algunas hembras, como en la vaca, la secreción vaginal es un mucus transparente y filante. En esta etapa es cuando, en varias especies, la hembra orina frecuentemente en presencia del macho y comienza la llamada actividad incitadora del macho mediante lamentos, carreras e inclusive en algunas especies, como en la especie ovina, la hembra frota con la cabeza el cuello y el cuerpo del macho para estimularlo y en cierta forma tolerar posteriormente la monta. La alteración del apetito (inapetencia) y la emisión de cantos sexuales (*matting sound*) son también indicadores de esta fase.

Durante el periodo precopulatorio se ejecuta el acercamiento del macho a la hembra en celo, dependiendo su duración e intensidad de la especie animal. Se caracteriza por ser prolongado en el cerdo, caballo y perro, intermedio en rumiantes y breve en el conejo. Durante esta fase de la conducta reproductiva se incrementa la agresividad de los machos para la defensa de su territorio y la selección de la hembra, según el lugar que ocupen en la jerarquía social del rebaño, por lo que defienden enérgicamente todo acercamiento de otros machos de la misma especie a la hembra elegida.

El periodo copulatorio es la monta o cópula que se produce por la intromisión del pene en la vagina. En la mayoría de las especies de animales domésticos es de corta duración, no llegando al minuto y siendo muy breve en el conejo y prolongado en el cerdo de acuerdo al volumen de eyaculación. En este periodo las hembras desarrollan la denominada respuesta copulatoria al quedar prácticamente inmóviles al tiempo que producen un encurvamiento del dorso hacia abajo (lordosis), que les permite elevar la parte posterior del cuerpo brindándoles los genitales externos al macho y ejecutando un movimiento de lateralidad o elevación de la cola para que no sea obstáculo para la cópula.

La última fase, la postcopulatoria, aunque depende de la especie animal, en sentido general, es breve y en ella el macho se desmonta del dorso de la hembra recuperando su posición cuadrúpeda sin manifestar sentimientos de atracción por la pareja después de la cópula hasta que el macho, recuperado, inicie de nuevo otra conducta de apareamiento.

Comportamiento maternal y de amamantamiento

El momento del parto marca un efecto conductual significativo. La fase expulsiva del mecanismo del parto es ejecutada por la mayoría de las hembras en decúbito, aunque algunas como la yegua puede realizarlo en pie. Con el nacimiento de las crías, las conocidas como madres activas instintivamente devoran la placenta, limpian con la lengua el resto de las membranas fetales del cuerpo de las crías y, según la especie, cortan el cordón umbilical. La ingestión de la placenta y de los restos de las membranas fetales aporta a las madres nutrientes, así como hormonas que activan la producción de leche (lactógeno placentario o somatomamotropina), al tiempo que el masaje de limpieza del cuerpo del recién nacido unido a la rotura del cordón umbilical se constituye en los estímulos fundamentales que activan al centro respiratorio de la cría para el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

desencadenamiento del proceso respiratorio. En el caso de las conocidas como madres pasivas, la cerda es un ejemplo, las madres no efectúan ninguna de las actividades mencionadas, por lo que las crías tienen que ser muy activas desde el momento del nacimiento, debiéndose liberar por sí mismas de las membranas fetales.

La vaca antes del parto se separa del rebaño buscando un área apartada. La inminencia del parto se reconoce por la distensión de los ligamentos pélvicos, alargamiento y edema de la vulva con secreción de un moco denso, relajación de la pared abdominal, aumento del volumen de las glándulas mamarias, disminución de la ingesta de alimentos, irregularidad de la rumia e intranquilidad del animal. Las vacas tienden a echarse, aunque pueden levantarse y mantenerse por algunos minutos en pie. El parto lo efectúan de preferencia echadas en decúbito lateral izquierdo (descansando sobre el área ruminal) o decúbito esternal, pero inclinadas hacia el plano izquierdo.

La proximidad del parto en la yegua puede estar indicada por la eyección de leche, o inquietud con tendencia a caminar en círculo, mirarse y tratar de cocearse los flancos. La mayor parte de los partos ocurren por la noche y las anomalías en su duración se deben sobre todo a la presencia de otras yeguas o mala presentación del feto. El parto se produce básicamente en decúbito lateral y permanecen recostadas unos minutos después de finalizado.

En la perra, el parto ocurre en decúbito lateral y, al igual que en otras especies, la salida de la cabeza coincide con el mayor esfuerzo por parte de la madre, luego el feto sigue con toda facilidad. El cordón umbilical está intacto en el momento del nacimiento pero rápidamente la madre lo secciona. Las membranas fetales se expulsan de 10 a 15 minutos después del nacimiento de cada feto y la madre acostumbra a comérselas. La perra descansa después del parto y permanece echada lamiendo a sus hijos que no tardan en comenzar a mamar.

La acción de lamer es la conducta más empleada por la mayoría de las hembras mamíferas, excepto en cerdas, camellas y focas, para la limpieza del pelaje del recién nacido de los líquidos placentarios; además, proporciona protección termorreguladora, estimulación de la actividad cardiorrespiratoria y de la defecación y micción en la cría y marcaje de identidad para la impronta de reconocimiento. La frecuencia y tiempo empleado en lamer disminuye a medida que avanza el postparto y depende de la temperatura ambiental. Culminado el parto se observa un cambio importante en la conducta de la hembra referente a sus reacciones, al tornarse más irascible y agresiva en defensa de la cría. En la perra, la permanencia casi total en el nido el primer día de vida de sus cachorros permite una protección de agresividad en caso de ser molestada. En la vaca se observa una conducta de protección climática al situarse la madre en una posición que le permita cubrir al ternero de la lluvia y del viento ante condiciones climáticas adversas.

El amamantamiento es una conducta especial de la hembra recién parida que asegura la alimentación de los neonatos. En casi todas las especies de mamíferos se distinguen tres etapas: aproximación de la madre a la cría, aproximación mutua y aproximación de la cría a la madre. En la primera etapa, la madre se aproxima de manera reiterada a la cría adoptando la postura típica de amamantamiento que es generalmente en estación, en pie, en las hembras que paren una sola cría (monotocas) como la yegua y rumiantes (figura 16.7*),* o en decúbito,

Figura 16.7 Amamantamiento en pie en la vaca y en la yegua.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en las hembras que paren varias crías (politocas) como ocurre en cerda, perra, gata y coneja, que se echan durante tiempos iguales sobre uno u otro costado (decúbito lateral alterno).

En las hembras politocas, la conducta maternal se desarrolla alrededor de las crías para facilitarles el acceso a los pezones. El alcance de los pezones de la madre se establece por un reflejo incondicionado innato de búsqueda facilitado por estímulos térmicos, ya que las crías se orientan hacia el cuerpo cálido de la madre y por estímulos táctiles, tal como ocurre en la cerda, en donde el pelo suave del vientre se orienta hacia las mamas.

En las especies animales cuyas crías forman camadas como perras, gatas y cerdas, estas son usualmente acurrucadas de inmediato en la proximidad de las mamas y el amamantamiento se inicia en los 30 primeros minutos de vida. El intervalo de amamantamiento varía considerablemente entre especies de manera que las que amamantan camadas lo efectúan a intervalos de una hora o menos y mientras que las que tienen una o dos crías por gestación lo hacen a intervalos más prolongados.

En la segunda etapa del amamantamiento, de aproximación mutua, al ser las crías más activas tanto ellas como la madre pueden desencadenarlo. Finalmente, pasado un tiempo, que depende de la especie, se instaura la tercera etapa, aproximación de la cría a la madre, en donde las sesiones de amamantamiento son cada vez más frecuentemente iniciadas por la cría, por lo que pueden ser rechazadas por la madre, que inclusive trata de ocultarse o alejarse temporalmente para culminar con el destete.

Comportamiento social

El comportamiento social comprende todas las interacciones recíprocas entre dos o más animales y las modificaciones resultantes que experimenta el individuo. Dentro de la conducta social debemos destacar varios aspectos de interés: 1) territorialidad; 2) organización social, con la distribución en individuos, familias y grupos sociales; 3) orden de dominancia, que determina el escalafón o jerarquización del rebaño o manada, con la presencia de un líder del rebaño; y 4) conducta agonística, que expresa una situación de conflicto que puede darse sin contacto físico (nerviosismo, hiperactividad y amenazas) o con contacto físico e intención de causar daño (golpes, mordidas, patadas, etc.).

La conducta antagónica iniciada por la fase de amenaza entre dos animales no necesariamente lleva a la lucha, puesto que uno de ellos puede huir y, entonces, en este la exteriorización de la fase de amenaza solo fue una conducta de miedo o terror. La respuesta de sumisión de un contendiente ante la superioridad del otro responde a una conducta de apaciguamiento que se produce al inicio de la agresión, sin implicar inferioridad física o social o a una conducta de sumisión cuando se ejecuta al final de la lucha que si traduce en inferioridad física o social. La conducta de sumisión la manifiestan los animales de diferentes formas, observándose el desarrollo de una actitud y vocalización similar a los animales jóvenes lactantes o a la conducta de juego, perdiendo completamente cualquier manifestación de agresividad, o la conducta de hembra en celo en fase de inmovilidad para la monta. Cualquiera de las manifestaciones de sumisión antes expresadas determina un efecto sedante o de pérdida de agresividad en el vencedor.

Existen diferencias en el comportamiento agonístico de las distintas especies animales; así, por ejemplo, los cerdos muerden, el ganado bovino escarba el suelo y muge, los óvidos retroceden y embisten, el ganado caprino cornea con movimientos laterales de enganche, el ganado equino cocea con sus extremidades posteriores, los perros ladran y enseñan sus colmillos amenazadoramente, los gatos se encogen encorvando el lomo y muestran sus afiladas uñas, etc. Los machos son generalmente más agresivos que las hembras, y esta agresividad aumenta durante el desarrollo sexual y durante la estación reproductiva.

Otras formas de conducta

Comportamiento higiénico

La limpieza puede ser desarrollada por el mismo animal (individual) mediante el empleo de órganos bucales (pico en aves, dientes o lengua en mamíferos) y las extremidades anteriores o posteriores o empleando algún objeto (cerdo). La conducta de limpieza también puede ejecutarse entre dos miembros del grupo (mutua) empleando los órganos antes señalados y que al mismo tiempo permite una relación más estrecha entre los animales al reforzar la organización social, formar parte del cortejo sexual, estrechar la relación madre-hijo y ser un medio para establecer la posición en la jerarquía social del grupo.

En la limpieza individual, los mamíferos emplean los dientes a modo de peine o cepillo en áreas localizadas del cuerpo en función a la presencia de un estímulo provocador o irritante y el empleo de las extremidades posteriores para la acción de rascarse en la zona irritada. La lengua, como instrumento de limpieza, es empleada principalmente por los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

felinos (gatos), lagomorfos (conejos) y caninos (perros), que lamen las partes del cuerpo que pueden alcanzar o no con otros medios. Asociadas a estas acciones de limpieza también se describen las sacudidas enérgicas del cuerpo (equinos, aves, perros), el acto de rascarse con las patas (bovinos) o contra objetos tales como árboles, piedras o paredes de los corrales (cerdos, equinos), así como movimientos rápidos de la cola y las orejas.

El baño es otra forma de la conducta higiénica y cumple prácticamente las mismas funciones que la limpieza. En nuestras especies de animales domésticos se observa el baño del caballo en la tierra, de las gallinas en el polvo, de los perros en la tierra o en la hierba y del cerdo en el lodo, aunque en esta especie más que un "baño de limpieza" es un "baño termorregulador" para refrescar la piel ante temperaturas ambientales calurosas.

Comportamiento excretor

En los herbívoros, la conducta excretora se desarrolla de forma "automática" al producirse la evacuación de las heces fecales o de orina en cuanto se alcanza un determinado estado de repleción rectal o vesical. En los carnívoros que conviven con personas puede lograrse que tanto defecación como micción se eduquen en forma de respuesta cortical de carácter reflejo condicionado, por lo que ambas acciones las efectuarán siempre fuera del lugar de su estancia habitual y en áreas determinadas.

En el bovino, la defecación se desarrolla sin dificultad tanto en posición estática (pie o decúbito), como en desplazamiento. Para el acto de la micción, la hembra adopta una postura al incurvar el dorso y aumentar la apertura de las extremidades posteriores. La frecuencia en bovino durante un periodo de 24 horas es de 12 a 18 veces para la defecación y de 8 a 10 veces para la micción. Los bovinos no reconocen áreas de defecación, por lo que la ejecutan en cualquier lugar del establo o del pastoreo. Las ovejas y cabras tienen menor frecuencia diaria en la emisión de heces (6 a 8 veces) y mayor frecuencia de micción (9 a 12).

El caballo adopta postura de defecación o micción según el sexo y la acción de excreción, modificando su base de sustentación, adelantando o retrasando y ladeando las extremidades posteriores. La conducta de defecación en esta especie lo lleva a efectuarla en un lugar determinado del establo donde hay excrementos de otros animales. La eliminación de heces fecales es de 5-15 veces/día y la de orina entre 6 y 12 veces. El cerdo se clasifica como una especie animal limpia por cuanto su conducta eliminatoria la realiza en un lugar alejado de las áreas de comida y descanso, siempre que disponga de amplitud de movimientos.

En el perro, la micción, sobre todo, y la defecación permiten el marcaje del área de dominio o territorio. El macho, a partir de la pubertad y como resultado de la acción de la testosterona, toma postura de micción al levantar lateralmente una extremidad posterior generalmente la derecha, dirigiendo la emisión de orina hacia determinados objetos. El acto de la defecación se desarrolla con un cierto nivel de dificultad (estreñimiento), por el tipo de alimentación, con una postura estática, con fuerte encurvamiento de la columna vertebral, separación y flexión de las extremidades posteriores y potente contracción de la musculatura abdominal; una vez finalizada la defecación, los animales valiéndose de sus extremidades posteriores cubren parcialmente las heces fecales con tierra. El gato, al igual que el perro, se educa en el sentido de su conducta excretora. Los animales seleccionan un lugar para efectuar su micción, por lo que queda marcado y en el caso de la defecación la desarrollan en la tierra con previa excavación y posterior enterramiento. La acción de tapar las heces es una conducta extendida en los carnívoros para evitar la identificación de su presencia por las presas.

Conducta afectiva

Es una manifestación comportamental que contempla una doble posibilidad: agrado o desagrado. El agrado o sensación de placer se traduce por actitudes de satisfacción, docilidad, sumisión, mientras que el desagrado o sensación de rechazo produce irritabilidad, respuestas de defensa, ira, furor, etc. El temperamento, que cambia según la especie animal, también lo hace entre individuos de una misma especie, por lo que podemos observar animales dóciles y animales rebeldes. El denominado grado emocional o conducta del sentimiento se observa en la relación filial de la madre y la cría cuando se separan (destete), en el animal aislado de su rebaño, en los animales que conviven con las personas, etc.

Conducta lúdica o de juego

La desarrollan principalmente los animales jóvenes, aunque puede observarse en adultos cuando no existe peligro, cuando los animales no están hambrientos o cuando no tienen nada útil que hacer. Los carnívoros jóvenes que conviven con personas (perro y gato) juegan con pelotas u otros objetos. Se ha observado que un gato es capaz de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ejecutar conducta de caza ante un ratón y de no tener hambre no lo mata, sino que juega con él. En sentido general, los animales jóvenes de mamíferos sociales, en especial carnívoros, felinos y primates juegan reiteradamente entre sí, ejecutan luchas y carreras e inclusive establecen juegos con la madre. La conducta de juego permite a los animales jóvenes, ejercitar y perfeccionar la actividad muscular motora, establecer relaciones sociales del rebaño, obtener una mayor información respecto al medio ambiente y descubrir nuevas actividades que pueden ser de utilidad al grupo. Además, el juego entre padres y crías coopera en la instrucción de estos últimos en acciones de destreza que le serán necesarias en la vida adulta.

Conducta estereotipada y de vicio

La conducta estereotipada se describe como el comportamiento anormal de los animales debido a influencias negativas dadas por el régimen de alimentación y manejo, por lo que se manifiesta más frecuentemente en los animales confinados en instalaciones productivas (animales de granja) o en zoológicos (animales salvajes). Este tipo de conducta se reconoce generalmente por una secuencia de movimientos, sin motivo aparente, que se repiten muchas veces con muy poca o ninguna variación por periodos relativamente largos y que no se corresponden con una actividad normal. La conducta estereotipada siempre tiene una explicación lógica en su génesis. Estas conductas pueden mantenerse durante horas o interrumpirse sin que los animales obtengan provecho aparente y, si bien algunos reducen la ansiedad y/o frustración, también pueden provocarles una situación de estrés crónico. La confinación en espacios reducidos frustra la acción del movimiento animal creando en el caballo la "conducta del cabeceo", que determina movimientos continuos de la cabeza en los planos vertical y lateral o movimientos rotatorios del segmento cabeza-cuello y la "conducta de pateo" que se refleja en el golpe fuerte y repetido de una pata sobre el piso (amenaza de patear) o el pateo vigoroso de las paredes alrededor del animal (acción de cocear).

La conducta de vicio se manifiesta también durante la etapa de aprendizaje al crearse patrones incorrectos de respuesta debido básicamente a acciones de intimidación o exceso de fatiga. La fatiga puede ser psíquica, debido a la complejidad de las acciones, o física por el exceso de trabajo muscular. La conducta de "masticación en vacío" se describe en el cerdo en situaciones de aislamiento o ausencia de confort, teniendo como causas la frustración o el parasitismo y como consecuencias una salivación excesiva, la postura de perro sentado, trastornos gástricos y en las hembras retraso en la aparición del celo.

Conducta aberrante

Como consecuencia de trastornos endocrinos, carencias nutricionales, estados estresantes o perversión del gusto, entre otros, se presentan serias alteraciones de la conducta en varias especies de animales, que hace que algunos individuos se comporten de manera anormal a la conductual de la especie. Entre los ejemplos de conductas aberrantes por trastornos neuroendocrinos están aquellas relacionadas con el comportamiento maternal. En algunas perras se presenta la conocida pseudogestación, cuyos signos se detectan alrededor de los 30 días posteriores a una fase de celo sin contacto sexual, al observarse en la hembra un aumento del volumen abdominal con edematización de las glándulas mamarias que induce a que sobre los 60 días se establezca una conducta de parto caracterizada por el aislamiento, inquietud, desobediencia e inclusive preparación del nido y eyección de leche por las mamas.

En otros casos sucede el efecto contrario, es decir, la pérdida o alteración de la capacidad de atención y cuidado de las crías por lo que las madres rechazan al recién nacido, no efectúan comportamiento maternal o se producen acciones tales como dar muerte a las crías y el canibalismo. Generalmente asociado a hembras uníparas o de primer parto y en estrecha relación con una pobre vida social de la madre se describe el rechazo del recién nacido en rumiantes (bovinos, ovinos, caprinos), yegua y cerda. En la cerda, la madre puede llegar incluso al canibalismo asociado a una predisposición genética relacionada con un estado de hiperexcitabilidad, producto de un mal manejo al trasladarlas tardíamente al área de parto (ambiente nuevo para la hembra) o a condiciones de déficit alimentario.

La conducta de ingesta aberrante se caracteriza por la tendencia a la ingestión anormal de productos ajenos a la dieta de la especie (pica). Las causas determinantes de este tipo particular de conducta van desde las deficiencias nutricionales hasta las malas condiciones de manejo y alimentación pasando inclusive por aberraciones del gusto.

Conducta de dolor y de enfermedad

La respuesta comportamental ante el dolor es manifestada por los animales aislándose del rebaño o manada al tiempo que tienen inapetencia o dejan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de comer (anorexia) e incluso pueden rechazar la ingestión de agua (adipsia). Otros signos del dolor son la mirada triste o embotada, la angustia vocal mediante quejidos, gemidos, chillidos, mugidos, la ejecución de movimientos de defensa como el morder, cornear o patear en el lugar o área de dolor, la tendencia a escaparse, la agresión defensiva ante la palpación, la observación de movimientos corporales expresivos como el mostrar los dientes en el perro y gato o el agachar las orejas en el caballo, el rechazo a las crías por la madre ante el dolor de origen mamario e inclusive agresión a las mismas ante el simple contacto con el área dolorosa, la toma de postura antiálgida por encorvamiento de la columna vertebral (lordosis o cifosis), la permanencia en decúbito lateral con expresión dolorosa facial y contracciones de carácter espasmódico intermitente de la musculatura abdominal.

La conducta de enfermedad se manifiesta en todas las especies animales por signos comunes como son aislamiento, letargia, mirada ausente, anorexia, somnolencia, actividad locomotora reducida con fatiga muscular que determina inclusive defecación y micción *in situ* y fiebre en múltiples ocasiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera, S. y Ruiz, S. *Neurofisiología de los animales domésticos*. 2014. Royal Canin. Murcia, España.
- Akers, R.M. y Denbow, D.M. *Anatomy & Physiology of domestic animals*. 2008. Blackwell Publishing. Oxford, U.K.
- Álvarez, C.A.; Pérez, H.; De la Cruz, T.M.; Quincosa, J. y Sánchez, A. *Fisiología animal aplicada*. 2008. Ed. Félix Varela. La Habana, Cuba.
- Aspinall, V. y Cappello, M. *Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology textbook.* 2009. 2ª ed. Butterworth Heinemann Elsevier. Edinburgh, U.K.
- Engelhardt, W.V. y Breves, G. *Fisiología Veterinaria*. 2004. Acribia. Zaragoza, España.
- Houpt, K.A. *Domestic Animal Behaviour for Veterinarians & Animal Scientists*. 2012. 5ª ed. Wiley-Blackwell. Ames, U.S.A.
- Klein, B.G. *Cunningham. Fisiología Veterinaria*. 2013. 5ª ed. Elsevier Saunders. Barcelona, España.
- Reece, W.O.; Erickson, H.H.; Goff, J.P. y Uemura, E.E. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 2015. 13ª ed. Wiley Blackwell. Oxford, U.K.
- Ruiz, S. "El sueño en los animales". *Información Veterinaria.* 2005. 4: 34-37.
- Sjaastad, O.V.; Hove, K. y Sand, O. *Physiology of domestic animals.* 2004. Scandinavian Veterinary Press. Oslo, Norway.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte III
Medio interno

Coordinador:
Javier González Gallego

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 17

Fluidos corporales

Juan Pablo Barrio Lera

Contenidos:

- **Fluidos corporales.**
- **Composición: unidades de medida de la concentración, ósmosis y presión osmótica, osmolalidad, osmolaridad, equilibrio Donnan, componentes de los compartimentos fluidos y equilibrio osmótico.**
- **Estimación del volumen de compartimentos fluidos: agua total, extracelular, intersticial e intracelular.**
- **Cambios en el volumen y composición de los fluidos corporales: Pérdidas de agua en el organismo animal, vías de incorporación de agua.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Una característica fundamental de la vida tal como la conocemos es que el agua es el componente mayoritario de los organismos, que puede suponer hasta un 57 % de la masa corporal en animales adultos. Si pensamos que la vida surgió en ambientes acuáticos, podemos deducir que desde muy temprano debió existir algún sistema de separación entre ese ambiente acuático y el propio ser vivo. Cuando la vida era unicelular, esta distinción de medios exterior e interior era obvia. Al evolucionar los seres pluricelulares, sus células constituyentes comienzan a diferenciarse dependiendo de su posición en el organismo: las células localizadas en las capas externas son capaces de intercambiar materia con el medio exterior, mientras que las células internas dependen de la difusión, tanto más lenta cuanto más internamente se encuentren localizadas. Esta difusión se realiza en un ambiente líquido, interno al organismo, que rodea sus células y que denominaremos en lo sucesivo como medio interno.

El medio interno como noción general de la fisiología animal fue introducido por el gran fisiólogo francés del siglo XIX Claude Bernard (1813-1878). Su idea de que existe en los animales un "ambiente interior" (medio interno) con características constantes, aunque matizada cincuenta años después por Walter Cannon (1871-1945) bajo el término de homeostasis, fue muy importante para el desarrollo posterior de la fisiología. Pero ¿qué es realmente el medio interno? La pregunta es pertinente, porque un ser unicelular realmente presenta un ambiente "interior" (el citoplasma), cuyas características físico-químicas se mantienen en condiciones tales que hacen posible la supervivencia. Sin embargo, el medio interno debe contemplarse como la serie de fluidos que rodean las células que constituyen los organismos, como vehículo general donde se realizan las transferencias de materia por las células que son la base de esa virtual "constancia" a la que se refería Bernard.

Este capítulo presenta una descripción de los fluidos corporales de los animales y sus propiedades físico-químicas, englobando en este estudio aspectos relacionados con el volumen y composición de los fluidos y sus variaciones fisiológicas, cuya importancia es fundamental para la comprensión del conjunto de la fisiología animal.

FLUIDOS CORPORALES

En el interior de los organismos los fluidos no se encuentran homogéneamente distribuidos. La primera separación entre los fluidos corporales la establecen las membranas celulares, que separan el compartimento intracelular del compartimento extracelular. A pesar de la diversidad celular de un organismo cualquiera, el citoplasma de sus células es muy similar y su composición y propiedades físicas permiten la diferenciación de un compartimento fluido intracelular. En cambio, cuando abandonamos el interior de la célula y reparamos en los líquidos extracelulares, encontramos una mayor diversidad, tanto topográfica como físico-química: el compartimento extracelular no es tal, sino que nos lo encontramos subdividido en una serie de regiones: 1) fluido intersticial y linfa, 2) fluido vascular y 3) fluidos transcelulares.

La primera de estas subdivisiones incluye el fluido que baña los tejidos corporales, identificado como medio interno en sentido estricto. Dentro de este compartimento intersticial se suele incluir la linfa, puesto que los capilares linfáticos son estructuras que drenan el fluido intersticial y la linfa es muy poco diferente del fluido intersticial en condiciones normales. Los capilares linfáticos se convierten progresivamente en conductos de mayor diámetro que finalmente conducen la linfa hasta las venas.

El fluido vascular incluye el plasma sanguíneo, que es la fase líquida de la sangre. El plasma contiene, en suspensión, los elementos celulares de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Su papel es fundamental en tanto que constituye el intermediario entre el compartimento intersticial que rodea los tejidos orgánicos y los sistemas de intercambio con el medio exterior (órganos de respiración, tubo digestivo). En los organismos superiores, en los que la sangre circula a través de arterias y venas, hay una separación anatómica relativamente buena entre este compartimento vascular y el resto de los fluidos orgánicos.

Por último, la denominación de fluidos transcelulares permite agrupar aquellos fluidos orgánicos que podemos llamar "especializados", en el sentido de que no son compartidos por todos los tejidos corporales sino que se encuentran separados por sistemas de membranas que les dotan de características fisiológicas diferenciales. Se consideran fluidos transcelulares el líquido cefalorraquídeo, los humores vítreo y acuoso, los fluidos del oído interno, los fluidos de las cápsulas articulares y los fluidos serosos de las cavidades internas. Algunos autores incluyen también las secreciones del tracto gastrointestinal y la orina dentro de los fluidos transcelulares, pero pensamos que estas secreciones deben contemplarse más como ajenas al organismo que como constituyentes propios del mismo.

No debemos extraer una conclusión equivocada de toda esta compartimentación que, si bien

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

es observable, resulta sin embargo forzosamente artificial. Los compartimentos fluidos de los organismos no son compartimentos estancos, sino que por el contrario se comportan como sistemas dinámicos: por muy selectivo que sea al transporte de sustancias, el sistema de membranas que separa un compartimento fluido de otro siempre existe una transferencia de materia entre ambos, y siempre existe un estado estacionario en el que se mantienen toda una serie de variables (concentración de glucosa, de sodio, de potasio, etc.) en valores relativamente constantes, gracias a una interrelación de sistemas reguladores.

COMPOSICIÓN DE LOS FLUIDOS CORPORALES

Unidades de medida de la concentración

Los compartimentos fluidos de los animales pueden considerarse a efectos químicos como soluciones diluidas de solutos carentes de carga eléctrica (como los azúcares) o solutos dotados de carga positiva o negativa (electrolitos) con cantidades variables de proteínas que les confieren un carácter coloidal. La concentración de estos componentes se expresa en función del número de moles de soluto como concentración molar, generalmente en términos de milimoles por litro de disolución (mM), o como concentración molal, en milimoles por kilogramo de disolvente (mmol/kg). Pueden encontrarse otras unidades de concentración, en términos ponderales como peso de soluto por unidad de volumen de disolución (por ejemplo, miligramos por 100 ml, mg/100 ml), o teniendo en cuenta la disociación de los electrolitos (por ejemplo, como miliequivalentes por ml), pero se desaconseja su utilización.

Ósmosis y presión osmótica

Las membranas biológicas son ejemplos de membranas semipermeables. Una membrana semipermeable permite el libre paso a su través del agua y de sustancias de bajo peso molecular, pero impide o dificulta el transporte de solutos de pesos moleculares mayores.

Consideremos el caso ideal de una membrana semipermeable que separa dos compartimentos líquidos; en uno de ellos (A) tenemos únicamente agua, mientras que en el otro (B) colocamos una solución de cloruro de sodio. Supongamos que la membrana no es permeable a estos iones. La presencia del soluto hace disminuir la energía libre del agua en el compartimento B, por lo que se manifestará un flujo neto de agua en la dirección del gradiente de energía libre, esto es, desde el compartimento con disolvente puro hasta la solución. Este flujo de agua se denomina ósmosis. Como resultado de la ósmosis, el volumen del compartimento que contiene el soluto aumentará. Si aplicamos una presión a este compartimento, podremos eventualmente vencer el efecto osmótico del agua y se alcanzará un punto en que la presión externa aplicada contrarrestará exactamente el cambio de volumen ocasionado por el flujo osmótico de agua. Este valor de presión que contrarresta el flujo osmótico se denomina presión osmótica.

El mismo razonamiento sería válido si nuestros compartimentos son soluciones cuya única diferencia es la concentración del soluto. El flujo osmótico se establecerá desde el compartimento con menor concentración hasta el compartimento con concentración más elevada, y la presión osmótica se ejercerá desde el compartimento con mayor concentración.

La naturaleza química del soluto no influye en los fenómenos de ósmosis. La presión osmótica es una de las propiedades coligativas de las soluciones, y solamente depende del número de partículas presentes en una solución y de la temperatura. La ecuación de Van't Hoff describe estas relaciones en el caso de soluciones diluidas de solutos no electrolitos:

$$\pi = CRT$$

donde π es la presión osmótica (J L^{-1}), c es la concentración (mol L^{-1}), R la constante de los gases (8,31 J mol^{-1} K^{-1}) y T la temperatura absoluta (K).

La presión osmótica puede ser estimada mediante un instrumento denominado osmómetro, que típicamente se basa en la medición del punto de congelación (es decir, el cambio desde un estado líquido a un estado sólido) con gran precisión (±0,001 °C) en fluidos sobreenfriados. Un mOsm de partículas por litro de agua hace disminuir el punto de congelación en 0,001858 °C, y hace aumentar la presión osmótica en 17 mm Hg. Normalmente la presión osmótica es directamente proporcional al punto de congelación.

Es común en fisiología calificar un fluido como isotónico, hipertónico o hipotónico con respecto al plasma, según sea su efecto sobre el volumen de los eritrocitos. Un fluido isotónico no hace cambiar el volumen de los eritrocitos, y su osmolalidad es la de una solución de 9 g de cloruro de sodio

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

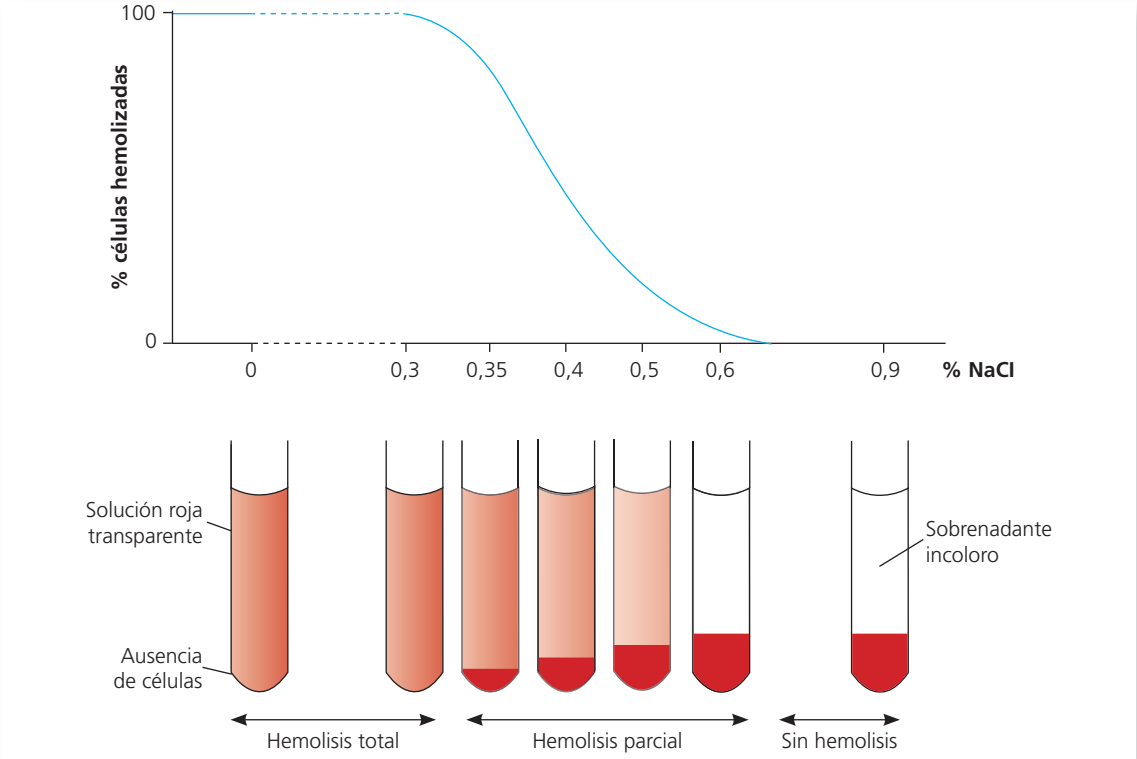


Figura 17.1 Fragilidad o resistencia de los eritrocitos a la hemolisis. El porcentaje de eritrocitos lisados aumenta al hacerse más hipotónica la solución de NaCl que los contiene. La hemolisis comienza al 0,5 % de NaCl (resistencia mínima y fragilidad máxima) y es total al 0,3 % de NaCl (resistencia máxima y fragilidad mínima).

por litro (salino fisiológico). Un fluido hipertónico hace disminuir el volumen de los eritrocitos (crenación), al contrario de lo que sucede con un fluido hipotónico. Los fluidos hipotónicos no solo dilatan los eritrocitos (turgencia), sino que pueden llegar a romperlos en el proceso denominado hemolisis, liberándose hemoglobina al exterior y tiñendo el fluido.

Con sangre heparinizada, la resistencia mínima y máxima de los eritrocitos a la hemolisis (fragilidad eritrocitaria) puede ser evaluada por medio de una serie de soluciones salinas de diferente fuerza iónica (NaCl entre 0 a 0,154 M). El grado de hemolisis se comprueba al mezclar suavemente una serie de alícuotas de 0,1 ml de sangre con 2 ml de cada solución, centrifugando el conjunto durante 10 minutos (figura 17.1).

Osmolalidad

La concentración de solutos en una solución puede por tanto expresarse en función del número de partículas osmóticamente activas presentes en la solución. Si consideramos el número de moles de partículas por unidad de volumen de disolución hablamos de concentración osmolar, y si nos referimos al número de moles de partículas por unidad de masa del disolvente, estamos definiendo la concentración osmolal. Así pues, la osmolaridad de una solución es el número de osmoles (generalmente miliosmoles) presentes por litro (mOsm/L), y la osmolalidad será el número de miliosmoles por kilogramo de agua (mOsm/kg).

Puede hablarse de osmolalidad de una solución, y también de la concentración osmolal de un soluto en una solución que contenga más de una especie química. Si el soluto es un electrolito, en el cálculo de la concentración de partículas osmóticamente activas (por ejemplo, si utilizamos la ecuación de Van t'Hoff) se debe tener en cuenta la disociación del mismo, por lo que la osmolaridad (u osmolalidad) se obtiene multiplicando la molaridad (o molalidad) por el número de partículas en las que se disocia cada molécula del soluto. Con electrolitos fuertes, sin embargo, debido a la interacción entre los iones de la solución, la cantidad efectiva de partículas es menor que el producto concentración número de iones disociados, y por ello una solución de NaCl 1 M no presenta una osmolalidad de 2 Osm/L, sino aproximadamente 1,9 Osm/L.

Resulta preferible emplear unidades de osmolalidad a las de osmolaridad, principalmente porque

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de este modo se evitan posibles variaciones debidas al volumen de la solución y a la temperatura. Estas variaciones son, sin embargo, mínimas en la escala de concentraciones de los fluidos corporales, por lo que suele ser común que los autores refieran sus datos en términos de osmolaridad, aun cuando en las tablas las unidades puedan aparecer como mOsm/kg.

Efecto Donnan

Consideremos dos compartimentos líquidos separados por una membrana semipermeable (figura 17.2). En uno de ellos se encuentra una solución de cloruro de sodio y en el otro hemos colocado solamente agua. Si la membrana no es permeable a los iones Cl^- ó Na^+, pero sí al agua, se manifestarán efectos osmóticos, según hemos visto anteriormente. Si, por el contrario, nuestra membrana permite el paso de Cl^- y de Na^+, eventualmente se alcanzará un equilibrio en el que las concentraciones de Cl^- y de Na^+ en ambos compartimentos se igualarán. Sea *C* la concentración de Cl^- a ambos lados de la membrana en este equilibrio. Está claro que la concentración de Na^+ debe ser igualmente *C*, a fin de mantener la neutralidad de carga eléctrica en la solución.

A continuación, supongamos que introducimos una cierta concentración Z de proteínas en el compartimento 1. Las proteínas son iones negativos a pH fisiológico debido a la disociación de los grupos carboxilo de sus residuos aminoacídicos constituyentes, por lo que en solución deberán estar acompañadas de los correspondientes contraiones positivos para mantener la neutralidad eléctrica. Para simplificar al análisis, concedamos que estos contraiones son iones Na^+. Podemos pues afirmar que la introducción de esta proteína originará un exceso de iones Na^+ en el compartimento 1 respecto del compartimento 2. Por consiguiente, puesto que la membrana es permeable al Na^+, parece razonable pensar que se alcanzará un nuevo estado de equilibrio en que la concentración de este ion será igual en ambos compartimentos. Sin embargo, no hay que olvidar que a) la proteína no puede abandonar el compartimento 1; b) su carga eléctrica es negativa, y c) hay mayor número de cargas negativas en el compartimento 1 que en el 2. Por esta razón, existe una atracción electrostática que se opone al gradiente de concentración de Na^+ desde el compartimento 1 al 2. El resultado de estas tendencias opuestas es que una cierta cantidad X de Na^+ pasará al compartimento 2, pero la concentración no se igualará en ambos compartimentos debido al efecto de la proteína. En cuanto a los iones Cl^-,

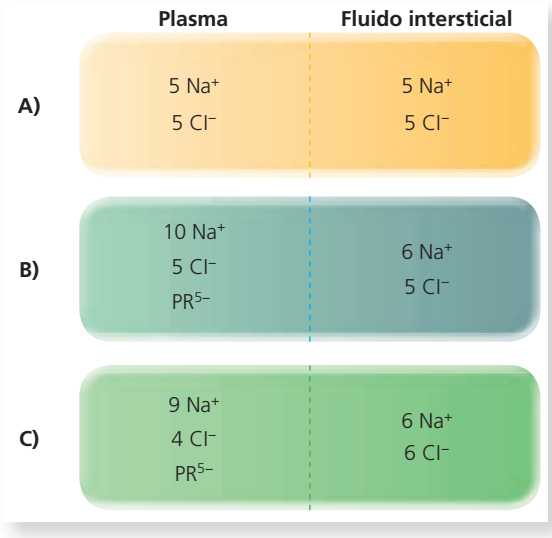


Figura 17.2 Esquema que ilustra el efecto Donnan en dos compartimentos extracelulares ideales. En **A)** aparecen concentraciones iguales de Cl^- y Na^+, sin proteínas. **B)** La introducción de proteínas plasmáticas hace aumentar la concentración plasmática de Na^+, y **C)** en el equilibrio el compartimento plasmático presenta un mayor contenido en partículas osmóticamente activas, con mayor concentración de Na^+ y menor de Cl^- que en el fluido extracelular.

está claro que la misma cantidad X de Cl^- deberá abandonar el compartimento 1 para conservar la neutralidad eléctrica en el compartimento 2.

En 1912 Donnan mostró que las concentraciones de Na^+ y Cl^- a un lado y otro de esta membrana eran inversamente proporcionales, esto es $[Na^+]_1 / [Na^+]_2 = [Cl]_2 / [Cl]_1$. Si admitimos que la concentración de Na^+ y Cl^- antes de la introducción de una concentración *Z* de proteinato de Na^+ era de *C* unidades, tendremos que en el compartimento 1 hay una concentración *C* de Cl^- y una concentración $C + Z$ de Na^+ y, por supuesto, *Z* unidades de proteína. Si una concentración *X* de Na^+ y Cl^- ha pasado al compartimento 2, la concentración de Na^+ en el compartimento 2 será C + X, y la concentración de Cl^- en el compartimento 1 será C – X. En el equilibrio final llegaremos a la expresión $(C + Z - X) / (C + X) = (C + X) / (C - X)$, de donde podremos estimar el valor X.

Por consiguiente, la presencia de una proteína a un lado de una membrana biológica tiene como resultado una mayor concentración de partículas y, por tanto, originará un flujo osmótico desde el otro compartimento. Cuanto mayor sea la concentración de proteínas, o, de modo más general, cuanto mayor sea la diferencia de concentración de proteínas a uno y otro lado de una membrana, tanto mayor será la presión osmótica que se establecerá.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Nótese que este aumento de presión osmótica no se debe solamente a las partículas proteicas, sino además (y de modo más importante) a los contraiones retenidos por ellas.

Componentes de los compartimentos fluidos

La composición de los fluidos corporales no es uniforme, debido a que se encuentran separados entre sí por sistemas de membranas semipermeables. La composición de los distintos compartimentos fluidos aparece en la figura 17.3. Obsérvese la similitud del plasma sanguíneo y el fluido intersticial en cuanto a su composición química. El fluido intracelular presenta una composición química muy diferente, pudiendo afirmarse que el fluido intracelular es rico en iones potasio y fosfato, mientras que la concentración de iones sodio y calcio es muy reducida en comparación con los fluidos extracelulares. El fluido intracelular presenta una elevada concentración de proteínas, unas cuatro veces superior a la del plasma.

Tanto el fluido intersticial como el plasma sanguíneo presentan una concentración elevada de iones sodio y cloruro, y bastante elevada de iones bicarbonato, pero la concentración de potasio, calcio, magnesio, fosfato, sulfato o iones orgánicos es baja. El plasma contiene cuatro veces más iones no difusibles (7,3 g de proteínas por 100 ml de plasma) que el fluido intersticial (1,8 g/100 ml). La diferencia más notable entre el plasma y el fluido intersticial es la mayor concentración de proteínas en el plasma. Esta diferencia proviene del hecho de que el endotelio de los capilares es permeable al agua y solutos de bajo peso molecular (iones inorgánicos, agua, urea) pero no a moléculas con mayores pesos moleculares como proteínas o lípidos. Las funciones de estas proteínas plasmáticas son variadas, desde el mantenimiento del volumen plasmático hasta la provisión de sistemas de transporte (albúminas) y funciones inmunológicas (globulinas). Las albúminas representan el 60 % de todo el contenido proteico del plasma, y son responsables de la presión oncótica del plasma (ver más adelante) y del transporte de calcio, pigmentos biliares y ciertas hormonas. Las globulinas son principalmente proteínas de transporte de cationes, lípidos, glúcidos y hormonas, y constituyen asimismo (en el caso de las gglobulinas) los anticuerpos plasmáticos. El fibrinógeno es otro tipo de proteína plasmática, un 5 % del total, cuya función está relacionada con la coagulación de la sangre.

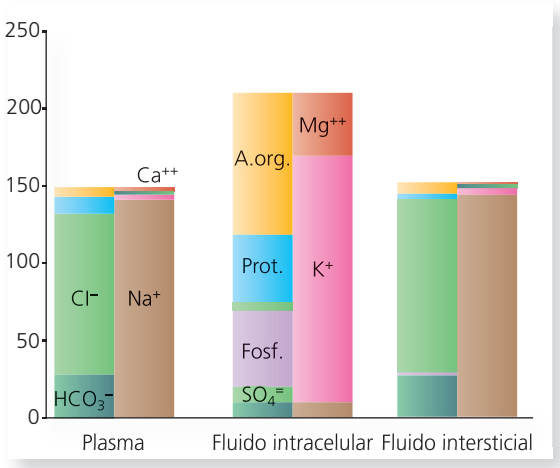


Figura 17.3 Composición química de los compartimentos fluidos. Fosf.: fosfatos; Prot.: proteínas; A.org.: otros aniones orgánicos.

La presión osmótica total es idéntica en los fluidos intracelular e intersticial, alrededor de 300 mOsm/L, o, más exactamente, 280 mOsm/L después de corregir las atracciones intermoleculares. En los fluidos extracelulares (intersticial y plasma), el 80 % de la presión osmótica total se debe a los iones Na^+ y Cl^-. En el fluido intracelular, el 50 % de la presión osmótica total se debe a los iones K^+. En el plasma sanguíneo aparece una contribución pequeña pero importante (1,5 mOsm/L) a la presión osmótica, contribución denominada presión oncótica o presión coloidosmótica. Las proteínas plasmáticas son el origen de esta presión oncótica, que no debe confundirse con la presión osmótica total. Si tenemos en cuenta que 1 mOsm por litro origina una presión osmótica de 17 mm Hg, el valor de la presión oncótica representa 26 mm Hg. En los fluidos corporales, la presión oncótica viene a representar 1/200 de la presión osmótica total de todas las sustancias disueltas que ejercen efectos osmóticos sobre la membrana celular. Aun cuando es una fuerza osmótica débil, la presión oncótica tiene un papel muy importante en el mantenimiento del volumen de los fluidos plasmático e intersticial. Una molécula no difusible hace que se reduzca la difusión neta de agua (u ósmosis). La presión osmótica en la membrana capilar, una fuerza opuesta a la difusión neta de agua, está por tanto relacionada con la concentración de moléculas no difusibles.

Equilibrio osmótico entre los compartimentos fluidos

Puesto que existe una elevada presión osmótica a ambos lados de la membrana celular, normalmente en equilibrio, la menor desviación de la osmolalidad en uno u otro sentido tendrá como efecto el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

desplazamiento de agua y partículas difusibles. Sin embargo, al llegar al equilibrio tanto el fluido intracelular como el extracelular alcanzarán un mismo valor de osmolalidad.

Cuando una célula es expuesta a una solución *hipoosmótica* con respecto a su citoplasma, tiene lugar difusión neta de agua (ósmosis) desde el exterior al interior de la célula, con lo que su volumen se incrementa. Al mismo tiempo, las partículas abandonarán el lado citoplasmático de la membrana y así la osmolalidad del fluido extracelular aumentará. El fluido intracelular se diluirá de forma correspondiente hasta alcanzar un nuevo valor del equilibrio osmótico (figura 17.4).

Por el contrario, cuando la célula se coloca en un fluido hiperosmótico, el agua es desplazada del interior celular, y las partículas difusibles del fluido extracelular invaden el citoplasma. Al llegar al equilibrio, nos encontraremos con que el volumen de la célula ha disminuido y el fluido intracelular está más concentrado.

Finalmente, si la célula se encuentra rodeada de un fluido isoosmótico, está claro que no tendrá lugar cambio alguno en la concentración de partículas difusibles, puesto que existirá la misma presión osmótica a ambos lados de la membrana celular.

Debe quedar clara la diferencia entre las ideas de osmoticidad y tonicidad. Cuando se habla de soluciones hipo-, iso- o hiperosmóticas, estamos comparando la osmolalidad o presión osmótica de estas soluciones con otras, que por supuesto hemos de especificar. En cambio, al hablar de tonicidad nos referimos al cambio en volumen de las células expuestas a soluciones hipo-, iso- o hipertónicas (ver "Ósmosis y presión osmótica"). Pudiera pensarse que una solución isoosmótica respecto al citoplasma del eritrocito fuese asimismo isotónica, pero ello solamente sería cierto si la membrana del eritrocito fuese una membrana semipermeable, que solamente permitiese el paso al agua. Una solución de urea isoosmótica con el eritrocito (esto es, con una osmolalidad de 280 mOsm/kg) no es isotónica sino hipertónica: la membrana del eritrocito es permeable a la urea, por lo que esta entrará hasta que las concentraciones a uno y otro lado se igualen, y el eritrocito se volverá hiperosmótico respecto a la solución; el flujo de agua asociado hará que la célula se hinche y estalle.

Estos cambios de volumen son excepcionales en células especializadas como son los eritrocitos de los mamíferos, que se contemplan como "osmómetros perfectos" capaces de aumentar o disminuir su volumen al dictado de su entorno osmótico. Sin embargo, casi todas las células animales presentan mecanismos tendentes a contrarrestar los cambios

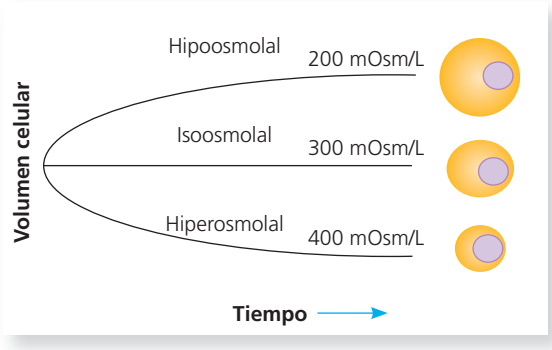


Figura 17.4 Variación del volumen celular dependiendo de la hipo-, iso- e hiperosmolalidad de los fluidos circundantes.

osmóticos señalados anteriormente. Algunos de estos mecanismos se conocen bastante bien. Por ejemplo, las células recuperan su volumen tras la exposición a condiciones hiperosmóticas estimulando la captación de sodio a través del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ y el intercambiador Na^+/H^+ (este último acoplado funcionalmente al intercambiador de aniones Cl^-/HCO_3^-). Esta entrada de iones en la célula provoca un aumento regulador de volumen al obligar al agua a acompañar el transporte iónico hacia el citoplasma. Por el contrario, en células turgentes tiene lugar una disminución reguladora de volumen a través de la activación simultánea de canales de potasio y aniones sensibles al volumen y/o el cotransportador electroneutro de potasio y cloruro, posibilitando el flujo de iones hacia el fluido extracelular.

ESTIMACIÓN DEL VOLUMEN DE LOS COMPARTIMENTOS FLUIDOS

Antiguamente podía estimarse el volumen de sangre de un animal por desangrado del mismo y la medición del volumen de sangre obtenido. Esto era un sistema claramente inadecuado, ya que no tenía en cuenta los efectos de la coagulación y de la vasoconstricción, que dejan gran cantidad de sangre en el interior del animal. Otro método directo para estimar la cantidad total de agua de un animal consistía en medir la diferencia de peso entre el cuerpo del animal recién sacrificado y tras su desecación.

El volumen ocupado por los diferentes fluidos corporales puede ser estimado mediante técnicas indirectas, no invasivas y repetibles en un mismo animal, que utilizan todas ellas los llamados trazadores. Los trazadores son sustancias químicas que se inyectan en el organismo y difunden con mayor

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

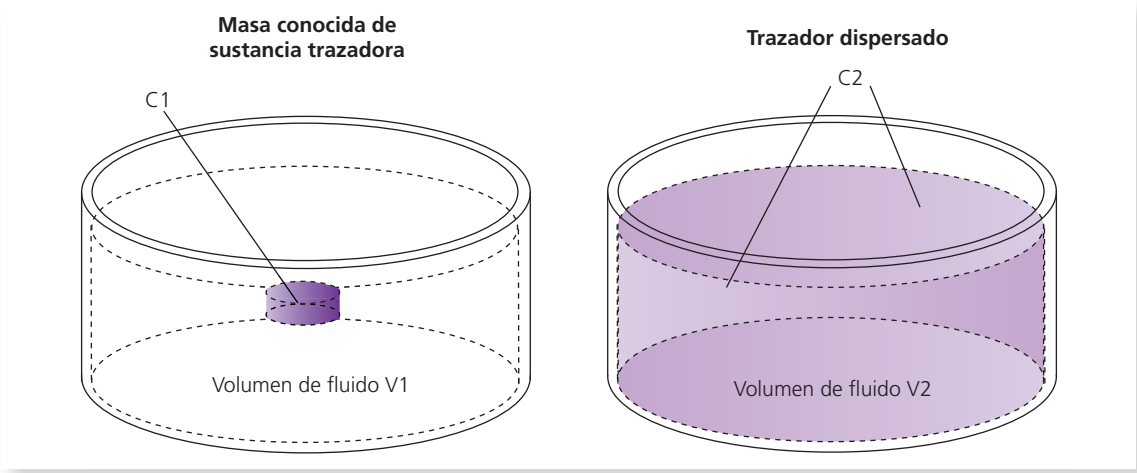


Figura 17.5 Fundamento de la técnica de dilución para la estimación del volumen de fluido en un recipiente. Una cantidad conocida de la sustancia trazadora se añade al recipiente y difunde por todo él. Alcanzado el equilibrio, la medida de la concentración del trazador por unidad de volumen del fluido permite estimar el volumen del recipiente.

o menor rapidez en los distintos compartimentos líquidos. Son sustancias idealmente no tóxicas y no metabolizables, que sean rápida y homogéneamente distribuidas a través del compartimento cuyo volumen se pretende estimar (sin interferencia en otros) y su determinación debe poder realizarse con gran precisión. Los trazadores no deben ser excretados, o de lo contrario su pérdida en orina debe poder ser determinada para introducir los cálculos necesarios en la estimación.

La utilización de los trazadores en la estimación del volumen de los fluidos corporales se basa en el principio de la dilución (figura 17.5). Supongamos que añadimos una masa determinada, M, de una sustancia colorante a un recipiente que contiene un volumen desconocido, V, de agua. Esta cantidad de colorante difundirá al cabo de un tiempo determinado a través de todo el líquido del recipiente, y al llegar al equilibrio podremos medir la concentración C que ha alcanzado. De este modo, dado que una concentración es el cociente entre una masa (M) y un volumen (V), el volumen de agua en nuestro recipiente será V = M / C.

Si intentamos el mismo experimento en un animal, nos encontraremos con varios inconvenientes. En primer lugar, hemos de asegurarnos de que el "colorante" (o trazador, ya en términos generales) no es tóxico a la dosis que vamos a administrar, y que es adecuado para la estimación del volumen del compartimento que deseamos medir. En función de propiedades físico-químicas como el peso molecular, podemos pensar que una proteína inyectada en sangre será más adecuada para la medición del volumen plasmático que una molécula como la urea, de bajo peso molecular y fácilmente difusible en todo el conjunto de los fluidos corporales.

Estimación del volumen de agua total

Después de 3-4 horas a partir de su administración, el agua tritiada es un trazador apropiado para la determinación del contenido total de agua del cuerpo, puesto que difundirá hasta equilibrarse a través de los fluidos intracelular y extracelular, con resultados dentro de un 2 % de precisión y reproducibilidad. Pueden utilizarse asimismo el agua pesada (^2H_2O, no radiactiva), la antipirina (que fue el primer trazador utilizado), la sulfanilamida, la tiourea y la urea. Durante el período de administración del trazador hasta su equilibrio con los fluidos internos parte del mismo puede perderse a través de la orina o puede ser metabolizado, y es preciso por ello corregir el valor final. A modo de ejemplo, consideremos la inyección intravenosa de 100 ml de ^2H_2O a un animal de 70 kg. Tras un período de equilibrado de 2 horas se obtiene una muestra de plasma que proporciona una concentración de 2,5 µl de ^2H_2O por ml; en la orina, entretanto, han aparecido 0,5 ml de ^2H_2O. En virtud del principio de dilución, y con la corrección señalada, tendremos que:

$$\text{Volumen de agua total} = \frac{\text{Cantidad inyectada} - \text{Cantidad en orina}}{\text{Concentración en plasma}} = \frac{100\ \text{mL} - 0{,}5\ \text{mL}}{0{,}0025\ \text{mL/mL}} = 39{,}8\ \text{L}$$

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El porcentaje en peso del volumen de agua total será por tanto del 57 % (39,8/70 x 100).

Sin embargo, la variabilidad de los resultados obtenidos con una u otra sustancia trazadora es relativamente alta, motivo por el que con frecuencia se cita en la literatura el tipo de trazador utilizado junto con el volumen obtenido.

El volumen de agua total puede aumentar hasta representar un 75 % de la masa corporal en los neonatos. Además, los tejidos de animales viejos u obesos pueden contener tan solo un 45 % de agua en total.

Estimación del volumen del compartimento extracelular

En general, en este caso interesa que el trazador atraviese con dificultad las membranas celulares, para así confinarse principalmente en el compartimento extracelular donde ha sido inyectado. Se suelen emplear para este fin iones radiactivos cuyo isótopo común se encuentra de modo natural restringido al medio extracelular (Cl^-, Na^+) o es metabólicamente similar a uno de ellos (como en el caso del bromuro respecto del cloruro), y sustancias de baja difusividad como tiocianato, tiosulfato, inulina o sacarosa. De todas formas, la separación de estos trazadores entre los compartimentos nunca es completa, por lo que al referir los resultados obtenidos se habla del espacio ocupado por la sustancia utilizada (espacio de difusión). Los valores que suelen obtenerse para el volumen del espacio extracelular suelen ser una tercera parte del volumen total de agua corporal, o un 22 % de la masa corporal.

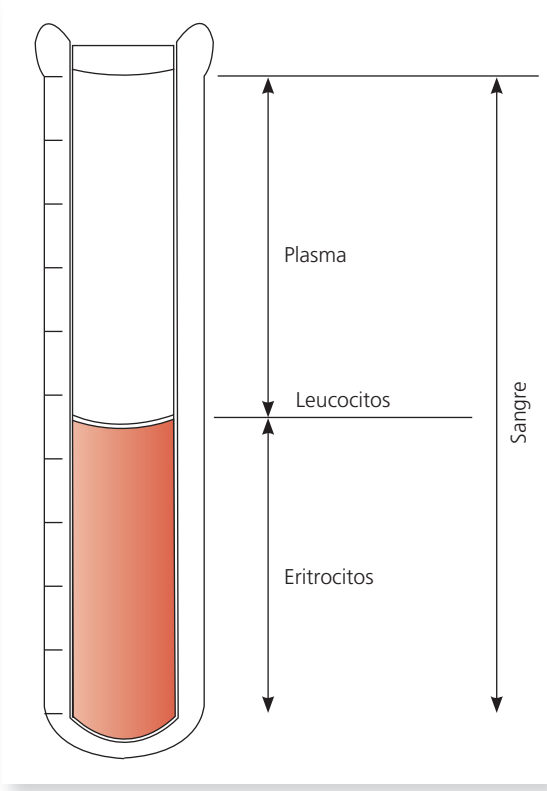


Figura 17.6 Tubo de hematocrito. La lectura del hematocrito se realiza leyendo directamente el porcentaje de células sedimentadas en la escala del tubo.

Cuando nos interese la medida del **volumen plasmático**, podemos acudir al uso de colorantes vitales que tengan afinidad por las proteínas plasmáticas, como es el caso del Azul de Evans (T-1824), o bien utilizar proteínas plasmáticas marcadas radiactivamente (por ejemplo, ^{151}I-albúmina), a fin de que estos trazadores se mantengan en lo posible dentro de la corriente sanguínea. Pueden también emplearse glóbulos rojos marcados con isótopos radiactivos (^{32}P, ^{59}Fe, ^{51}Cr) para así obtener una estimación del volumen de eritrocitos. Para estimar el **volumen de sangre** debemos medir en todo caso el hematocrito H, que es el volumen de células sanguíneas (con exclusión del plasma) por unidad de volumen de sangre. El hematocrito se obtiene por centrifugación de una columna de sangre tratada con un anticoagulante en un tubo especial (figura 17.6).

El volumen de sangre puede estimarse a partir del volumen de plasma por las expresiones siguientes:

$$\textbf{Volumen de sangre (ml/kg)} = \frac{\textbf{Volumen plasmático (ml/kg)}}{\textbf{1 – H (L / L)}}$$

$$\textbf{Volumen de sangre (ml/kg)} = \frac{\textbf{Volumen de eritrocitos (ml/kg)}}{\textbf{1 – H (L / L)}}$$

Sin embargo, los lechos capilares de los distintos tejidos son diferentes en cuanto a su grado de permeabilidad a las proteínas plasmáticas. Además, el hematocrito obtenido de sangre venosa periférica es algo mayor que el hematocrito real, debido a que en los capilares el hematocrito es menor que en el resto de los vasos (es por ello que se utiliza el hematocrito corporal o valor medio del hematocrito en los vasos grandes y pequeños). Por otra parte, debe aplicarse a los valores del hematocrito un factor de corrección, que varía con la especie, a fin de corregir el hecho de que tras la centrifugación aún permanece atrapado entre las células de un 3 a un 8 % de plasma; por ello el hematocrito verdadero (H) es una fracción del hematocrito medido (Hto).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 17.1 Valores representativos de los volúmenes sanguíneo y plasmático en distintos animales.

Animal	Volumen sanguíneo (ml/kg)	Volumen plasmático (ml/kg)
Caballo		
de labor	67,5	43
de monta	77,5	52
purasangre	107,5	62
Cabra	70	54
Cerdo		
destetado	70-35	47
lactante	100-70	65
Gallina		
adulta	65	46
pollo	120-95	87
Gato	66,7	46,5
Oveja	60	51
Perro	88	49,8
Rata	45	29
Vaca	57	36,5

En general, el volumen plasmático equivale a un 4,6 % de la masa corporal (tabla 17.1). El volumen sanguíneo en animales adultos es aproximadamente de 50 ml/kg en el cerdo, 60 ml/kg en rumiantes y 100 ml/kg en el caballo.

Estimación del volumen de fluido intersticial

Puesto que el fluido intersticial puede considerarse a efectos prácticos como el contenido de fluido extracelular de un organismo con exclusión del volumen sanguíneo, la estimación del volumen de fluido intersticial puede efectuarse a partir de la diferencia entre las estimaciones previas de los volúmenes de fluido extracelular total y de plasma. De hecho, esta es la única medida posible del fluido intersticial, ya que no hay ninguna sustancia que se distribuya con exclusividad a través del mismo. Los valores normales son aproximadamente del 17 al 18 % de la masa corporal.

Estimación del volumen del fluido intracelular

Análogamente al caso del volumen de fluido intersticial, no se conoce ninguna sustancia trazadora que selectivamente se distribuya por el interior de las células y, por ello, la estimación del volumen intracelular total debe realizarse de modo indirecto, a través de la diferencia entre el contenido de agua total y el volumen del compartimento extracelular:

Fluido extracelular =
= Agua total (57 %) – Fluido extracelular (22 %)
= 35 % de la masa corporal

CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y COMPOSICIÓN DE LOS FLUIDOS CORPORALES

Entre el plasma, el fluido intersticial y el fluido intracelular tienen lugar habitualmente intercambios rápidos, equivalentes y bidireccionales de agua y electrolitos, estableciéndose un equilibrio dinámico: el volumen y la composición de los fluidos corporales permanecen invariables durante estas transferencias pasivas. Al mismo tiempo, y de nuevo sin que cambie el volumen de los compartimentos fluidos, siempre hay un flujo neto de pequeñas moléculas desde el plasma al fluido intersticial y de este al fluido intracelular (en el caso de sustancias útiles para las células, como la glucosa), y desde las células al fluido intersticial y de este al plasma (en el caso de productos catabólicos como el CO_2). El cambio neto en el volumen de los fluidos corporales puede apreciarse teniendo en cuenta estos dos principios fundamentales: 1) la osmolalidad de los fluidos intracelular y extracelular se altera solo durante algunos instantes tras un desplazamiento sobre cualquiera de los compartimentos fluidos; y 2) las osmolalidades debidas a partículas en cada fluido no cambian a menos que una sustancia osmótica atraviese la membrana celular o sea adquirida o cedida por uno de los fluidos.

Los volúmenes de los fluidos extracelular e intracelular pueden modificarse por ingestión o infusión endovenosa de agua o electrolitos, por deshidratación o por excesiva sudoración.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Pérdidas de agua en el organismo animal

En condiciones normales, cualquier organismo terrestre experimenta una inevitable pérdida de fluidos. La respiración pulmonar conlleva una pérdida de vapor de agua con el aire espirado; en unión con la evaporación a través de la piel y las mucosas, origina las pérdidas insensibles de agua. Otras pérdidas de agua se producen debido a la exceción urinaria y fecal. Si la pérdida de agua supera a la incorporación de la misma en el organismo sobreviene la deshidratación, entendida como la pérdida de agua en los fluidos intracelular y extracelular, y puede llegar a constituir un grave problema en alteraciones de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y excretor. Tanto la anorexia como una excesiva evaporación en ambientes calurosos o la diuresis reducen el volumen del fluido extracelular, pero de modo casi inmediato el agua atraviesa la célula hasta el exterior para equilibrar las osmolalidades. Estos cambios son inversos a los que se observan tras la administración de agua.

El examen de un animal permite apreciar el grado de deshidratación en función de una serie de síntomas relacionados con la elasticidad de la piel, la profundidad de los ojos en sus órbitas, o el grado de humedad y temperatura de la mucosa oral. Un pliegue cutáneo poco elástico, que no desaparece hasta pasados 5 segundos, sin otros síntomas, denota un grado de deshidratación leve, de hasta un 5 % de la masa corporal. En la deshidratación moderada (entre el 7 y 8 %) un pliegue cutáneo persiste hasta 10 segundos, los ojos están hundidos y la mucosa oral pegajosa. La deshidratación severa (con pérdida de agua superior a un 10 %) se delata por un pliegue cutáneo que dura más de 10 segundos, ojos muy hundidos y mucosa oral seca y fría.

La sudoración excesiva y disfunciones gastrointestinales como la diarrea y el vómito son causas adicionales de pérdida de fluidos, pero en estos casos es más importante la pérdida de electrolitos que estas masivas pérdidas de fluidos llevan consigo. Una excesiva sudoración, como sucede por ejemplo en caballos de carreras en ambientes calurosos, origina una pérdida de iones sodio y cloruro. Los vómitos y diarreas tienen como resultado pérdidas de cloruro, bicarbonato, hidrogeniones y cationes. Sus efectos sobre los fluidos corporales son la dilución de los fluidos extracelulares, que se vuelven hipotónicos, y la dilatación subsiguiente de las células por ósmosis.

Vías de incorporación de agua

Los vertebrados terrestes neutralizan las pérdidas de agua ingiriendo cantidades variables de esta, bien directamente al beber o bien a través del alimento sólido. Incluso el alimento más seco está en equilibrio con el grado de humedad de la atmósfera. La cebada a 25 °C, por ejemplo, presenta 3,7 gr de agua por 100 gr de peso seco a un 10 % de humedad relativa, y 18,1 gr a un 70 % de humedad relativa ambiente. En contraste con esta incorporación de agua del entorno, una segunda vía de obtención de agua procede del catabolismo de los combustibles orgánicos: la oxidación de una molécula de glucosa, por ejemplo, origina 6 moléculas de CO_2 y 6 moléculas de agua. Este agua metabólica puede parecer especialmente útil para animales como la rata canguro, que viven en ambientes desérticos sin ingerir agua, pero su supervivencia no se debe a que sean capaces de obtener un mayor rendimiento que otros en la producción de agua a partir del catabolismo, sino porque optimizan las pérdidas de agua excretando orina muy concentrada y heces muy secas.

En el caso del camello, su proverbial resistencia a la deshidratación se debe a su elasticidad osmótica. En efecto, por una parte los camellos resisten pérdidas de agua de más de un 25 % del peso corporal (minimizando la hemoconcentración a costa del resto de los fluidos corporales), en tanto que otros mamíferos no soportan pérdidas del 15 %, y además resisten la dilución de sus compartimentos fluidos provocada por las ingentes cantidades de agua que pueden admitir en poco tiempo en su estómago. El estómago del camello y otros ungulados del desierto podría almacenar este agua ingerida y liberarla lentamente a los tejidos, en tanto que en otros animales, como los rumiantes domésticos, el agua recién ingerida pasa más rápidamente a los compartimentos fluidos. Por último, se ha sugerido que los segmentos distales del intestino grueso del asno pueden actuar asimismo como reservorio de agua para ayudar a mantener la estabilidad osmótica de su organismo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahlborn, K. y Holtenius, K. "Fluid absorption from the rumen during rehydration in sheep", 1990. *Exp. Physiol.* 75:45-55.
- Dvorkin, M.A. y Cardinali, D.P. *Best and Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, 2003. 13ª ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Hall, J.E. *Guyton & Hall: Tratado de Fisiología Médica*, 2011. 12ª edición. Elsevier España, Madrid.
- Hill, R.W.; Wyse, G.A. y Anderson, M. *Fisiología Animal*, 2006. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Kasirer-Izraely, H.; Choshniak, I. y Shkolnik A. "Dehydration and rehydration in donkeys: the role of the hind gut as a water reservoir". *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1994. 5(1):89-100.
- Patton, H.D.; Fuchs, A.F.; Hille, B.; Scher, A.M. y Steiner, R. *Textbook of Physiology*, 1989. 21ª ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia.
- Pellet, M.V. *Fisiología Humana: Medio Interno, Líquidos del Organismo*, 1979. Editorial Marban, Madrid.
- Randall, D.; Burgreen, W. y French, K. *Eckert Fisiología Animal. Mecanismos y Adaptaciones*, 1998. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Reece, W.O.; Erickson, H.H.; Goff, J.P. y Uemura, E.E. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 2015. 13ª ed. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. *Physiology of Small and Large Animals*, 1991. B.C. Decker. Philadelphia.
- Schmidt-Nielsen, K. *Animal Physiology: Adaptation and Environment*, 1990. Cambridge University Press. Cambridge.
- Silanikove, N. "The struggle to maintain hydration and osmoregulation in animals experiencing severe dehydration and rapid rehydration: The story of ruminants", 1994. *Experimental Physiology* 79: 281-300.
- Tresguerres, J.A.F. *Fisiología Humana*, 1992. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 18

Eritrocitos, glóbulos rojos o hematíes

Paz Recio Visedo

Contenidos:

- **Aspectos generales de los eritrocitos: forma, número, tamaño, vida media y funciones.**
- **Eritropoyesis: regulación y factores que influyen en la maduración de los eritrocitos.**
- **Hemoglobina: síntesis del grupo hemo y de la globina.**
- **Metabolismo del hierro.**
- **Metabolismo del eritrocito.**
- **Destrucción de los eritrocitos.**
- **Grupos sanguíneos: sistema ABO y grupos sanguíneos en los animales domésticos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los eritrocitos son las células más numerosas de la sangre y juegan un papel fundamental en el fisiologismo animal. Su alto contenido en hemoglobina les permite transportar el oxígeno desde los capilares bronquiales al resto de las células de la economía orgánica, además de participar en el transporte del dióxido de carbono.

ASPECTOS GENERALES DE LOS ERITROCITOS

Forma

El hematíe o eritrocito es una célula muy especializada que se compone, en el caso de los mamíferos, de una membrana que rodea una solución de proteínas y electrolitos; carece, por tanto, de orgánulos citoplasmáticos y núcleo. La hemoglobina supone el 95 % de las proteínas y el resto son las enzimas requeridas para la producción de energía y el mantenimiento de la hemoglobina en su estado funcional.

En la sangre circulante de los mamíferos, los eritrocitos aparecen como discos circulares bicóncavos (figura 18.1), que varían de diámetro y espesor según las especies y el estado de nutrición del animal. Los eritrocitos de los vertebrados que se encuentran por debajo de los mamíferos en la escala filogenética son de aspecto elíptico y poseen núcleo.

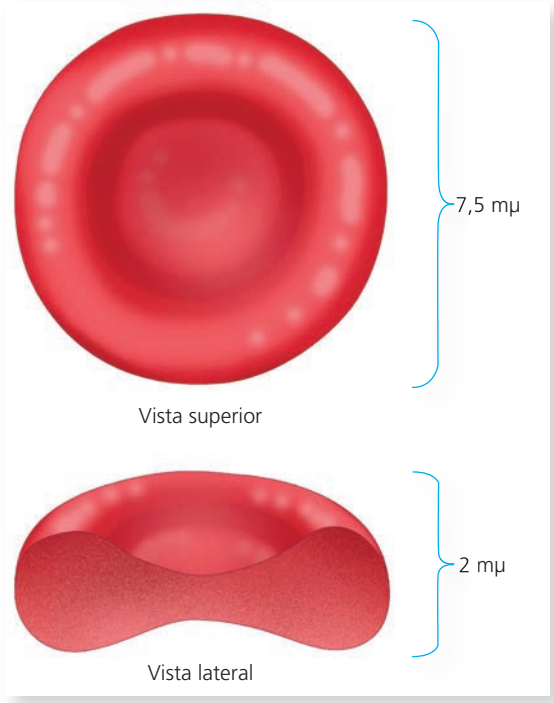


Figura 18.1 Característica forma bicóncava de los eritrocitos de los mamíferos.

La forma bicóncava del hematíe hace que presente una superficie de 20 a 30 veces mayor que si el glóbulo rojo fuera una esfera perfecta y viene determinada aquella por la disposición de su membrana. La membrana eritrocitaria está formada, a partes iguales, por lípidos y proteínas (figura 18.2). Los lípidos (principalmente fosfolípidos y colesterol) se disponen en una doble capa en la que se sumergen diversas proteínas llamadas integrales o intrínsecas. Las más abundantes son la proteína 3 y las glucoforinas. Tanto los lípidos de la bicapa como las proteínas integrales poseen grupos glucosídicos que emergen hacia la superficie externa del hematíe y constituyen el glucocálix. En este se hallan los determinantes antigénicos de los grupos sanguíneos. Las modificaciones adquiridas del glucocálix revisten gran importancia, ya que al parecer contribuyen a la eliminación fisiológica del hematíe en su proceso natural de envejecimiento.

Existe, además, otro grupo de proteínas que son aquellas que forman el esqueleto de la membrana eritrocitaria (EME) y que se disponen en forma de red tridimensional inmediatamente por debajo de la bicapa lipídica. La más abundante es la espectrina, que establece interacciones funcionales con las restantes proteínas del EME y con determinadas proteínas integrales, de tal forma que la relación entre la bicapa lipídica y las proteínas del EME se establece a través de las integrales.

La disposición y el mantenimiento de la estructura de la membrana eritrocitaria son responsables de la característica forma discoidal bicóncava del eritrocito y contribuye decisivamente a mantener su deformabilidad y elasticidad, propiedades fundamentales ya que le permiten atravesar espacios de diámetro muy inferior al suyo propio. Un eritrocito normal es capaz de atravesar espacios diez veces más pequeños que su propio diámetro, como sucede en la pulpa del bazo. Esta propiedad física es tan importante que si no fuera por ella la supervivencia de los eritrocitos en la circulación sería imposible. De hecho, cualquier trastorno capaz de disminuir su deformabilidad suele comprometer en mayor o menor grado esta supervivencia y ser causa de hemólisis.

Número, tamaño y vida media de los eritrocitos

El número de eritrocitos varía ampliamente entre las especies (tabla 18.1) y se halla también sujeto a variaciones intraespecíficas. Entre los factores

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

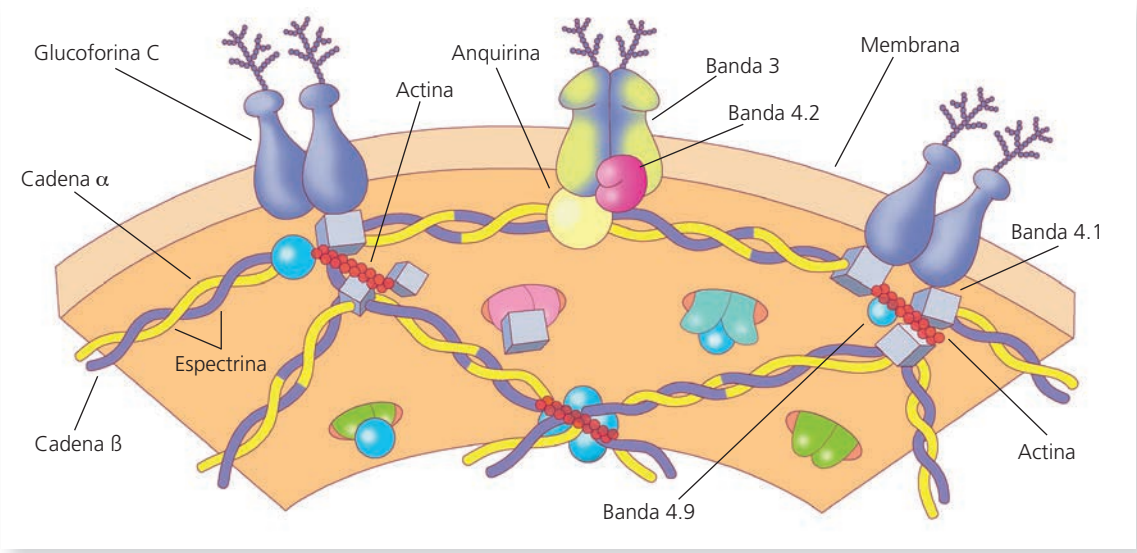


Figura 18.2 Estructura de la membrana eritrocitaria. Las proteínas se encuentran integradas en la bicapa lipídica (proteínas integrales o intrínsecas) e inmediatamente por debajo de esta, formando parte del esqueleto de la membrana eritrocitaria (EME).

que afectan al recuento eritrocitario, así como a la concentración de hemoglobina y concentración de otros constituyentes hemáticos, están la edad, el sexo, el ejercicio, el estado de nutrición, la lactación, la gestación, el volumen sanguíneo, el estadío del ciclo estral, la raza, la hora del día, la temperatura ambiente, la altitud y otros factores climáticos. Entre los animales domésticos, el mayor número de eritrocitos corresponde a la cabra, que por otra parte dispone de hematíes muy pequeños. Los valores más bajos de eritrocitos se encuentran en las aves, cuyos glóbulos rojos son relativamente mayores. El diámetro de los eritrocitos en los mamíferos domésticos varía entre 4 micras en la cabra y 7 micras para el perro. En las aves los eritrocitos son muy diferentes de los de los mamíferos domésticos; son grandes, ovalados y con un núcleo oval en posición central. Miden 9-12 micras de largo por 6-8 micras de ancho.

La duración de la vida de los eritrocitos en el hombre oscila entre 90 y 140 días, con un promedio de 120 días, en el resto de los mamíferos se cifra entre 50 y 160 días y en las aves entre 30 y 40 días. El tiempo transcurrido desde la entrada de los nuevos

Tabla 18.1 Tamaño, número de eritrocitos y concentración de hemoglobina en distintas especies.

Especie	Tamaño medio de los eritrocitos (µm) Diámetro	Espesor	Nº de eritrocitos (millones/mm³)	Concentración de Hemoglobina (g/dl)
Caballo	5,4	1,9	7-10	8-14
Vaca	5,6	2,2	6-8	8-15
Oveja	4,8	1,8	10-13	9-15
Cabra	3,9	1,5	13-14	8-15
Cerdo	5,7	2,1	6-8	10-16
Perro	7,2	2,0	6-8	12-18
Gato	5,7	1,9	6-8	8-15
Hombre	7,5	1,8-2,2	5-6	12-18
Gallina	11,2	6,8	2,5-3,2	8-12

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 18.2 Vida media de los eritrocitos en distintas especies.

Especie	Vida media (días)
Bovino adulto	160
Bovino (3 meses)	55
Caballo	140-150
Oveja	70-153
Cabra	125
Perro	110-122
Gato	68
Cerdo	63
Conejo	68
Pollo	20
Hombre	120

eritrocitos en la circulación hasta su desintegración indica la duración de su ciclo vital. En la tabla 18.2 se recoge la vida media de los eritrocitos en distintas especies de animales domésticos. Los mecanismos que intervienen en el envejecimiento fisiológico eritrocitario tienen un carácter multifactorial que en conjunto contribuyen a que el eritrocito pierda la capacidad de deformación, atraviese con dificultad la microcirculación y sea finalmente eliminado por los macrófagos o células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Este proceso de muerte fisiológica del eritrocito se produce diariamente en 1/120 parte de la masa eritrocitaria, la cual es normalmente restituida por la eritropoyesis, manteniendo así la homeostasis eritrocitaria y hemoglobínica del organismo.

Funciones de los eritrocitos

Podemos señalar como principales funciones de los eritrocitos las siguientes:

- Transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos, gracias a su alto contenido en hemoglobina.
- Intervienen en el transporte de dióxido de carbono. La mayor parte del CO_2 que ingresa en la sangre difunde hacia los glóbulos rojos. En el interior de los eritrocitos, la enzima anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el dióxido de carbono y el agua, dando ácido carbónico (H_2CO_3). Este último se disocia liberando un protón y el anión bicarbonato (HCO_3^-) que difunde hacia el plasma, siendo esta la forma más importante de transporte para el dióxido de carbono. Aproximadamente un 23 % del CO_2 que difunde a los glóbulos rojos se combina con la hemoglobina, formando la carbamino hemoglobina.
- Participan en la regulación del pH de la sangre. La hemoglobina que contienen los eritrocitos (al igual que sucede con la mayoría de las proteínas) es un tampón, de modo que estas células son responsables hasta del 50 % de todo el poder amortiguador de la sangre total.

ERITROPOYESIS

La formación de los eritrocitos se conoce como eritropoyesis. Se inicia en una etapa muy temprana de la vida embrionaria en la pared del saco vitelino, son hematíes nucleados y con hemoglobina embrionaria.

En un estadio posterior se inicia la síntesis de eritrocitos desprovistos de núcleo con hemoglobina fetal, principalmente en el hígado y también en el bazo y los ganglios linfáticos, extendiéndose este periodo hasta el nacimiento. Anteriormente al alumbramiento, cuando se forman las cavidades medulares de los huesos comienza la eritropoyesis de hematíes normales con hemoglobina adulta en la médula ósea, que es la única que se mantiene después del nacimiento en condiciones normales del organismo (figura 18.3).

Todas las células sanguíneas circulantes derivan de las células denominadas células hematopoyéticas primordiales indiferenciadas, o células *stem*, que se encuentran en la médula ósea. El primer paso de maduración de las células sanguíneas es la división en dos series principales: la linfoide (de la que derivaran los linfocitos) y la mieloide (eritrocitos y el resto de los leucocitos). Posteriormente, bajo la influencia de determinados factores de crecimiento celular (FCC), especialmente la eritropoyetina (EPO), la célula madre mieloide genera las *células progenitoras* de la línea eritroide llamadas unidades formadoras de colonias eritroides de rápido crecimiento (BFU-E) y unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E). Son células morfológicamente indiferenciadas, pero comprometidas hacia la maduración de esta línea celular. Estas células por influjo de la eritropoyetina se diferenciarán en el proeritroblasto, que es la primera *célula precursora* de eritrocitos, ya con características morfológicas específicas reconocibles al microscopio y que, mediante un proceso secuencial en el que intervienen varias fases madurativas: eritroblastos basófilos, policromáticos y ortocromáticos y reticulocito, se transforma finalmente en eritrocito (figura 18.4).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

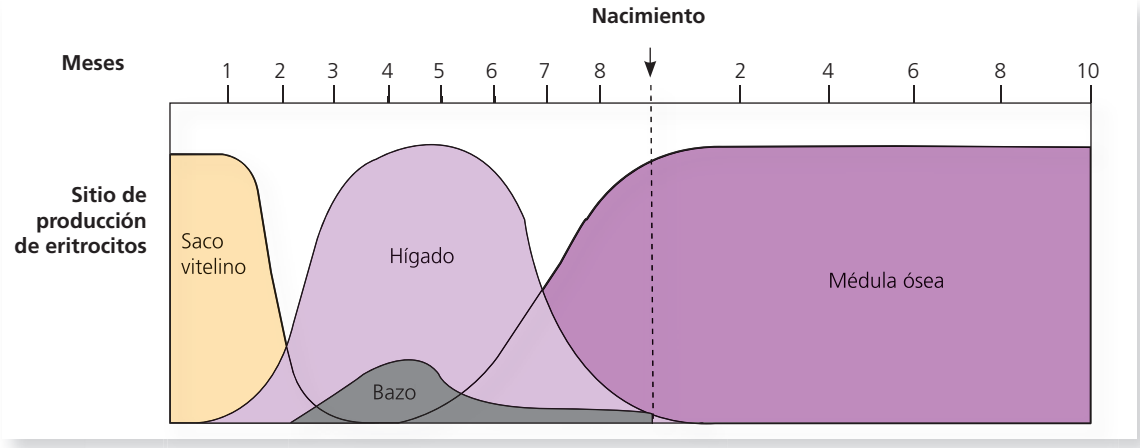


Figura 18.3 Localización de la eritropoyesis desde la vida intrauterina.

El *proeritroblasto* es una célula grande con una alta relación núcleocitoplasma; el *eritroblasto basófilo* es una célula con núcleo de menor tamaño que la anterior y en ella se inicia la síntesis de hemoglobina. En las sucesivas generaciones, las células presentan cada vez mayor concentración de hemoglobina y se pierde la capacidad mitótica, el núcleo se condensa hasta alcanzar un tamaño muy pequeño y su residuo final se elimina en el estadío de *eritroblasto ortocromático*; el *reticulocito* aún contiene una pequeña cantidad de material basófilo, formado por restos del aparato de Golgi, y una pequeña parte de otros orgánulos citoplasmáticos dispuestos en forma reticular. Previamente al paso a hematíe adulto (desaparición del material basófilo residual), permanece el reticulocito de 1 a 2 días en la médula ósea y un día o dos más en sangre periférica. La concentración de reticulocitos constituye

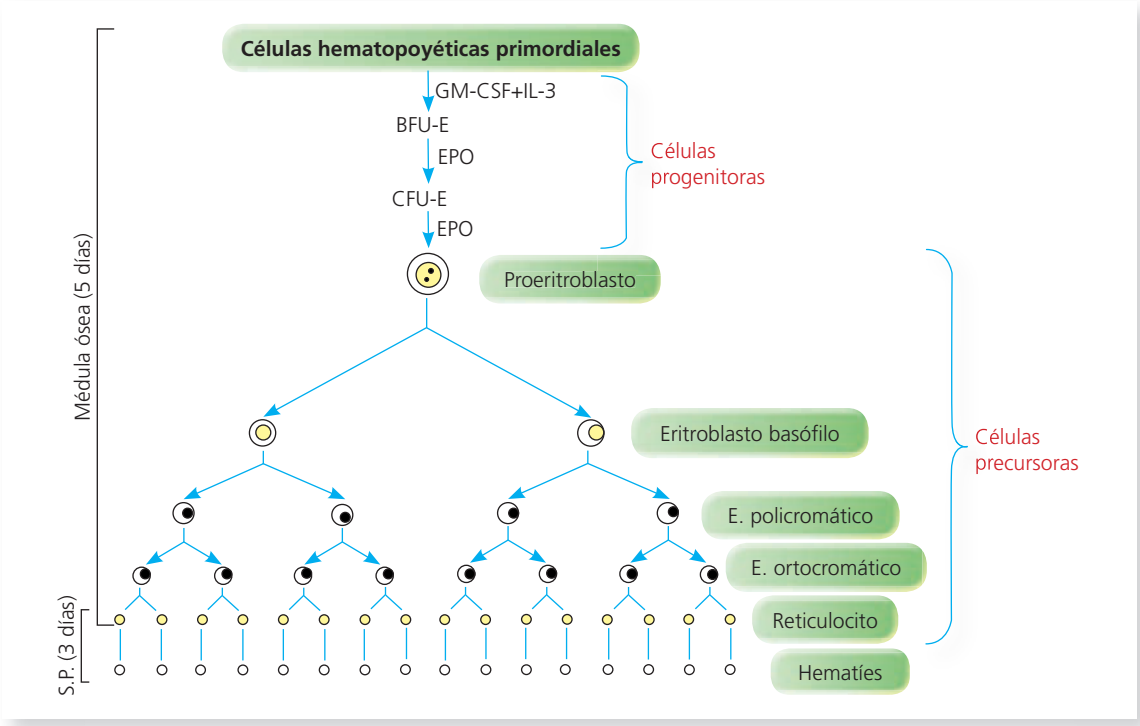


Figura 18.4 Esquema de la eritropoyesis. GM-CSF: factor estimulante de colonias granulomonocíticas. IL-3: interleucina 3. BFU-E: unidades formadoras de colonias eritroides de rápido crecimiento. CFU-E: unidades formadoras de colonias eritroides. EPO: eritropoyetina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

normalmente el 0,5-1,5 % del total de eritrocitos circulantes.

Regulación de la eritropoyesis

Los eritrocitos tienen una vida bastante limitada, por lo cual deben renovarse continuamente. En condiciones normales, la masa de eritrocitos circulante es constante, de manera que siempre se encuentra disponible el número de glóbulos rojos preciso para suministrar una oxigenación tisular suficiente, pero no tan elevado como para dificultar la circulación de la sangre. Cualquier situación que haga que el oxígeno transportado a los tejidos disminuya, aumenta la intensidad de producción de los eritrocitos por la médula ósea; así, por ejemplo, en los animales que se encuentran a grandes alturas, donde el aire tiene una menor cantidad de oxígeno, aumenta el número de eritrocitos en la sangre para favorecer el transporte de oxígeno a los tejidos.

Los fenómenos de división, diferenciación y maduración de los precursores hematopoyéticos se hallan regulados por mecanismos homeostáticos complejos, basados en sustancias o factores estimulantes o inhibidores, que son un grupo de proteínas y que en un principio se las llamó factores estimuladores de colonias (o CSF, por su denominación en inglés *colony-stimulating factors).* A medida que avanzaba la década de los setenta, fueron descritos algunos de estos factores y las fuentes productoras de los mismos, denominándose entonces de forma genérica factores de crecimiento celular (FCC). Entre ellos se encuentran la interleucina-3 (IL-3), el activador de las colonias granulomonocíticas (GM-CSF) y especialmente la eritropoyetina (EPO).

Efectivamente, el principal factor estimulante de la formación de eritrocitos es la eritropoyetina, hormona circulante, glucoproteína con un peso molecular de 23.000 a 39.000 daltons, sintetizada principalmente por las células peritubulares del riñón (90 %) y el 10 % restante por los hepatocitos.

La síntesis de la EPO depende de la presión parcial de oxígeno (PO_2) de los tejidos, en especial de la que existe en las células intersticiales que rodean el túbulo renal (figura 18.5). Esta PO_2 varía, a su vez, en función de factores diversos como el flujo sanguíneo, concentración de hemoglobina, oxígeno atmosférico, etc. Cuando disminuye la PO_2, es decir, cuando se produce una hipoxia hística, se activa un mecanismo celular no bien conocido llamado sensor renal de oxígeno que genera la formación de un factor de transcripción (HIF-I), que actúa directamente sobre los genes inducibles por la hipoxia, uno de los cuales es el de la EPO. La inducción del gen EPO por el HIF-I estimula la síntesis de esta hormona. La EPO llega a través del plasma a los progenitores eritroides (BFU-E y CFU-E), donde se une a un receptor específico de superficie (R-EPO) y desencadena un conjunto de reacciones metabólicas que estimulan la eritropoyesis siempre que la médula sea capaz de responder a él.

El aumento de los niveles de eritropoyetina provoca una disminución del tiempo de tránsito medular de los eritroblastos, reducción del número de

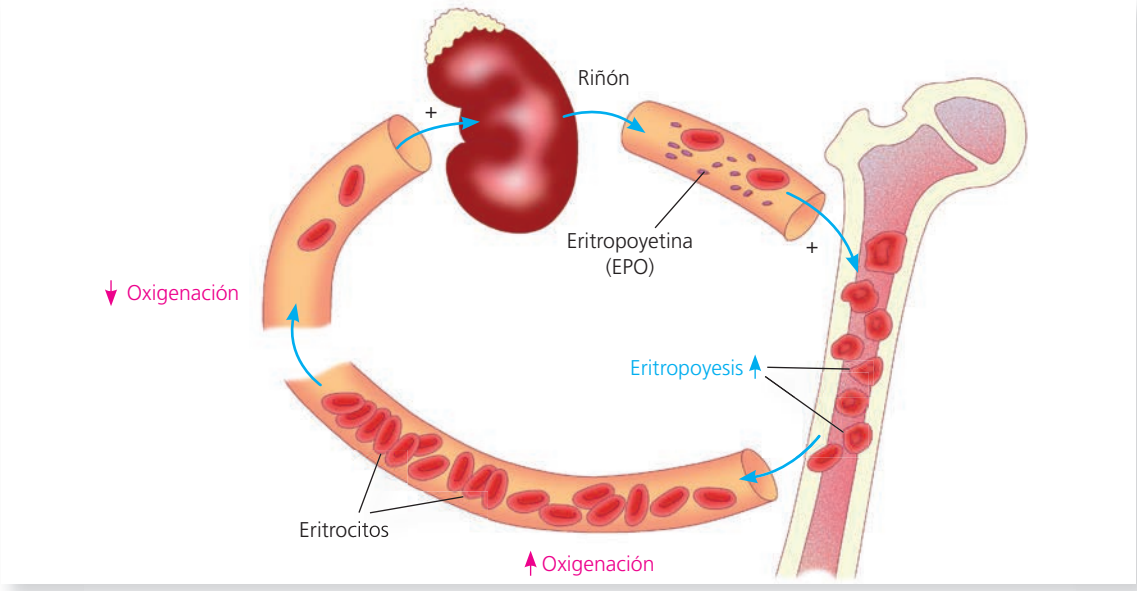


Figura 18.5 Regulación de la eritropoyesis: al disminuir la oxigenación tisular se dispara el sensor renal de oxígeno con incremento de la concentración de eritropoyetina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

mitosis y una aceleración de la salida de reticulocitos jóvenes a sangre periférica. Cuando desaparece la hipoxia, por un mecanismo de retroalimentación deja de activarse el sensor renal de oxígeno y cesa el estímulo eritropoyético.

Factores que influyen en la maduración de los eritrocitos

Para la formación de los eritrocitos en la médula ósea es importante un aporte adecuado de aminoácidos, de algunas vitaminas y ciertos minerales.

La vitamina B_{12} (cianocobalamina) y el ácido fólico (ácido pteroilglutámico) son esenciales para el crecimiento de todas las células de la economía, ya que se necesitan para la síntesis de ADN. Por lo tanto, la falta de alguno de estos factores de crecimiento celular dificulta la maduración y división nuclear. Los tejidos formadores de hematíes se hallan entre los que tienen crecimiento y proliferación más rápido, así que una falta de vitamina B_{12} o de ácido fólico inhibe principalmente la intensidad de la producción de los eritrocitos, siendo la causa del desarrollo de la anemia megaloblástica.

Entre los minerales que se precisan para la maduración de los eritrocitos se encuentran hierro, cobre y cobalto. El hierro forma parte de la molécula de hemoglobina, el cobre es esencial como coenzima en la síntesis de esta proteína, y el cobalto forma parte de la molécula de la vitamina B_{12}. El déficit de alguno de estos elementos constituye la base de las llamadas anemias carenciales, entre las que se encuentra como más frecuente la anemia ferropénica, consecuencia de una falta de hierro en nuestro organismo.

HEMOGLOBINA

La principal función del eritrocito es el transporte de oxígeno a las células. Esta función se lleva a cabo gracias al alto contenido en hemoglobina (Hb) que presentan los hematíes. La hemoglobina es una molécula proteica compleja constituida por cuatro subunidades, cada una de las cuales está compuesta por una cadena de globina (subunidad proteica) y por un grupo hemo o grupo prostético, que le confiere a la Hb su color rojo característico. Las cadenas de globina se disponen en parejas de dos globinas idénticas (por ejemplo, α_2 y β_2) y forman una estructura globular al unirse entre ellas con unos huecos o cavidades donde se ubican los grupos hemo (figura 18.6). Cada grupo hemo está compuesto por un anillo de la protoporfirina y un átomo de hierro en su estado reducido (Fe^{2*}), por tanto, cada molécula de Hb contiene cuatro átomos de hierro por donde se va a fijar el oxígeno.

Mientras que el grupo hemo de la hemoglobina es relativamente constante, la globina varía considerablemente entre y dentro de las especies. La parte proteica de la hemoglobina en los bóvidos está compuesta de dos cadenas idénticas α y dos ρ. Las cadenas α tiene 141 aminoácidos, mientras que las ρ tienen 145. También dentro de una misma especie pueden existir tipos de hemoglobina de diferente estructuración. Siguiendo con el ejemplo de los bóvidos, hay dos tipos de hemoglobina: HbA y HbB; las cadenas α de ambas moléculas son idénticas, pero las cadenas *p* de la HbB difieren de las de la HbA en los aminoácidos de las posiciones 15, 18 y 119. En la HbA estos tres aminoácidos son glicina, lisina y lisina; mientras que en la HbB son: serina,

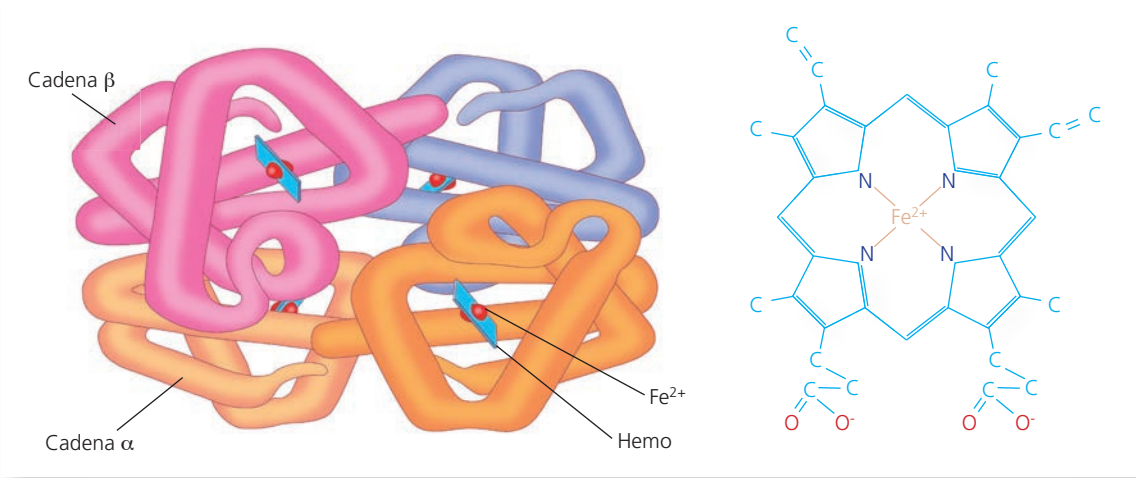


Figura 18.6 Estructura de la hemoglobina con cuatro cadenas de globina y sus correspondientes grupos hemo. El grupo hemo está formado por el anillo de la protoporfirina y un átomo de hierro en su estado reducido.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

histidina y asparagina, respectivamente. También existen diferencias en la cadena ρ en otras especies, como oveja, cabra, etc. El peso molecular de la hemoglobina muestra escasas diferencias específicas. En el cerdo y gato es de 65.000, en el perro es de 66.000, y en el conejo 69.000. Las diferencias en las moléculas de globina de las distintas especies explican las ligeras discrepancias en sus pesos moleculares.

Los mamíferos tienen durante la vida fetal una hemoglobina diferente a la de los adultos, llamada HbF. Esta hemoglobina fetal decrece a partir del nacimiento hasta desaparecer, en el caso de los bovinos, aproximadamente a los 80 días.

La síntesis de hemoglobina se produce en un 65 % en los eritroblastos y el resto en el reticulocito. En ella hay que considerar, por una parte, la síntesis del grupo hemo y, por otra, la síntesis de la globina.

Síntesis del grupo hemo

La síntesis del grupo hemo en los precursores del eritrocito tiene lugar principalmente en las mitocondrias, aunque algunos de los productos intermedios se forman en el citoplasma. La síntesis de protoporfirina se realiza a partir de glicina y Succinil-CoA, que son transformados en el ácido delta aminolevulínico (ALA) por medio de la enzima ALA-sintetasa que requiere como cofactor la vitamina B_6 o fosfato de piridoxal. En una segunda etapa, tras múltiples reacciones enzimáticas, alguna de ellas en el citoplasma de la célula, se constituye el anillo de la porfirina al que se le incorpora el hierro en estado reducido Fe^{2+} mediante una reacción catalizada por la ferrocatalasa o hemosintetasa (figura 18.7). El hierro llega a la médula ósea a través de la circulación, unido a una proteína de transporte llamada transferrina que se fija a los receptores

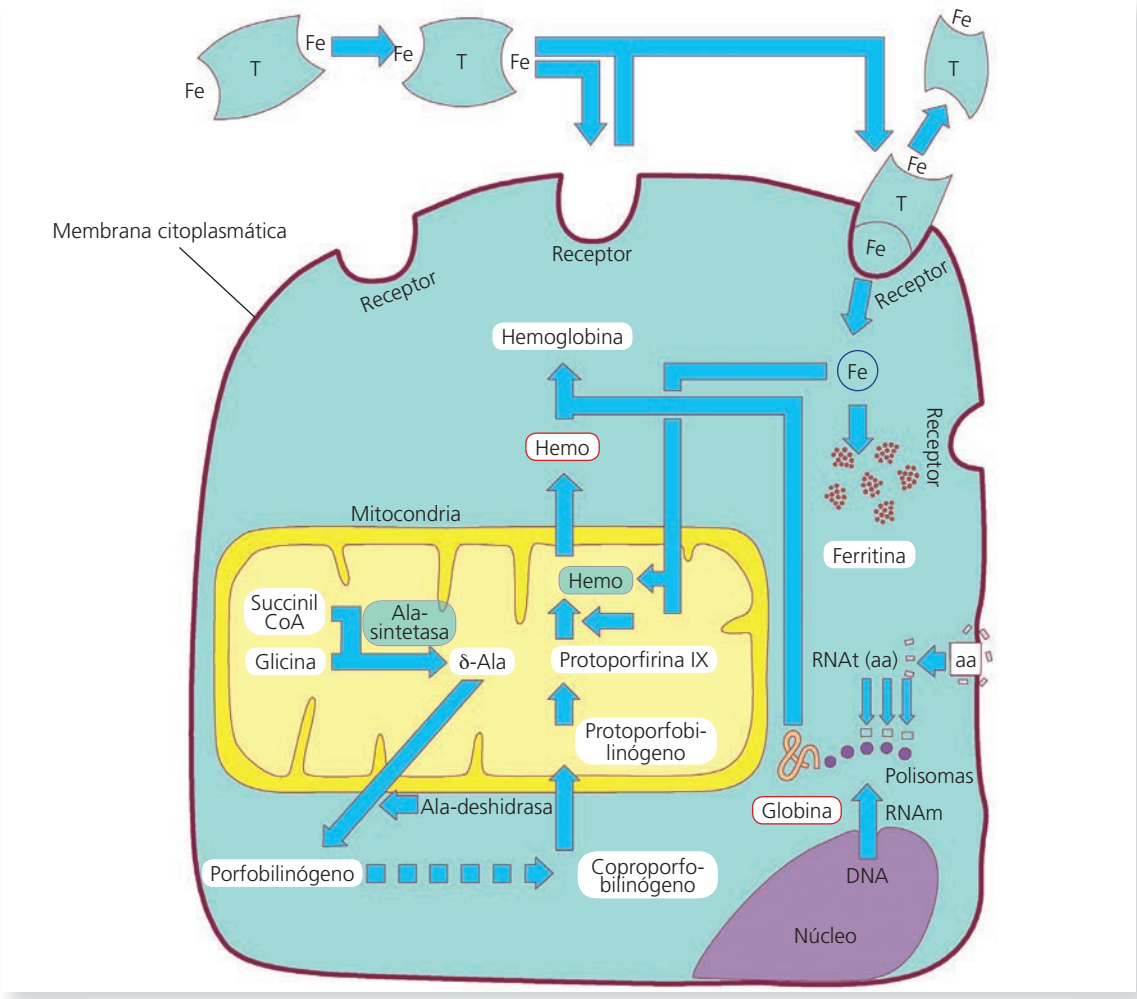


Figura 18.7 Síntesis del grupo hemo y de las cadenas de globina en los precursores del eritrocito para constituir la molécula de hemoglobina. T: transferrina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de membrana de los eritroblastos. Los eritroblastos la incorporan por medio de endocitosis y la transferrina descarga el hierro a las mitocondrias, donde se lleva a cabo la adición de este elemento a la porfirina, constituyendo de este modo el grupo hemo.

Síntesis de la globina

Es una síntesis normal de una molécula proteica sintetizada en los ribosomas, que se halla bajo control genético. Se requieren al menos cuatro pares de genes estructurales, uno para cada una de las cuatro cadenas polipeptídicas constituyentes de la globina.

Se combinan entre sí una molécula de hemo y una cadena polipeptídica, lo que forma una subunidad de hemoglobina. A su vez, cuatro de estas se unen entre sí laxamente para formar la molécula de hemoglobina completa.

Cada molécula de hemoglobina puede fijar cuatro moléculas de oxígeno, puesto que hay un grupo prostético hemo en cada cadena de globina. La unión del oxígeno a la hemoglobina a través del hierro no produce una oxidación del pigmento, sino una oxigenación, denominándose entonces a la hemoglobina oxiHb y la liberación del oxígeno supone una desoxigenación pasando la Hb por tanto a llamarse desoxiHb.

La función principal de la hemoglobina en un organismo animal se debe a su capacidad de combinarse con el oxígeno durante el paso de los glóbulos rojos por los capilares pulmonares; la hemoglobina se combina con el oxígeno para formar oxihemoglobina, sustancia que con facilidad cede su oxígeno a los tejidos con los que entra en contacto. Estas reacciones se efectúan fácilmente debido a la capacidad de la hemoglobina para combinarse de forma laxa y reversible con el oxígeno, pero para que esto ocurra se requiere la presencia del hierro de la molécula de hemoglobina en su estado ferroso (Fe^{2+}); si el hierro se oxida y pasa a la forma férrica (Fe^{3+}), la hemoglobina se denomina metaHb y pierde su capacidad de transportar oxígeno.

La hemoglobina tiene el poder de combinarse no solo con el oxígeno, sino también con el monóxido de carbono; el compuesto resultante es la carboxiHb. Cuando el monóxido de carbono se encuentra en el aire inspirado, se combina con la hemoglobina excluyendo al oxígeno, porque la afinidad de la hemoglobina por el monóxido de carbono es más de doscientas veces superior a la que tiene por el oxígeno. El monóxido de carbono se genera por combustión incompleta de cualquier materia carbonada en estufas, braseros, hornillos, calderas, chimeneas… y es causa frecuente de muerte por intoxicación, especialmente en la estación invernal.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro se encuentra en el organismo animal distribuido en tres compartimentos: el circulante, unido a la proteína transferrina y cuantitativamente poco importante; el funcional, formando parte de la Hb (principalmente) o de otras moléculas como la mioglobina, o enzimas (citocromos, catalasas, peroxidasas), y el tercer compartimento es el de reserva, dispuesto en forma de ferritina o hemosiderina en los órganos de depósito que son el hígado, el bazo y la médula ósea (figura 18.8). El hierro que se encuentra formando parte de la molécula de hemoglobina representa aproximadamente el 60 % del hierro orgánico total; la mioglobina solo el 3 %, aunque en algunas especies es algo superior, como en el caballo y el perro (en esta última especie, del orden del 7 %). El 1 % del hierro se encuentra en forma de diversos compuestos hemo que controlan la oxidación intracelular, el 0,1 % en forma de transferrina en el plasma sanguíneo, y del 15 al 30 % es almacenado principalmente en forma de ferritina en los órganos de depósito.

El metabolismo del hierro es muy conservador y, en condiciones normales, existe un balance absolutamente equilibrado entre pérdidas y absorción de hierro. El hierro liberado al ser desintegrada la Hb y las heminas celulares es utilizado de nuevo para sintetizar los mismos compuestos. El hierro contenido en los depósitos se encuentra en equilibrio con el circulante, ya que cuando este último disminuye pasa hierro desde aquellos al plasma, y al revés, si las reservas están agotadas y el plasma saturado, el movimiento sigue el camino inverso. La eliminación diaria de hierro a través de la saliva, sudor, pelo, uñas, descamación de células desde el intestino, tracto urinario y piel, están compensadas por el ingreso de hierro en el organismo a través de la dieta.

En las especies monogástricas se suele aceptar que el hierro es absorbido principalmente en estado ferroso por el duodeno y el yeyuno proximal. La captación del grupo hemo se produce a través de una proteína transportadora del hemo-1 (HCP-1), que se encuentra en la membrana apical del enterocito duodenal. Una vez internalizado, la enzima hemo oxigenasa libera el hierro ferroso del anillo de la porfirina. Sin embargo, el hierro se presenta en los alimentos predominantemente en forma férrica y también en combinación con compuestos orgánicos. Por tanto, debe liberarse de la membrana orgánica y reducirse antes de su absorción.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

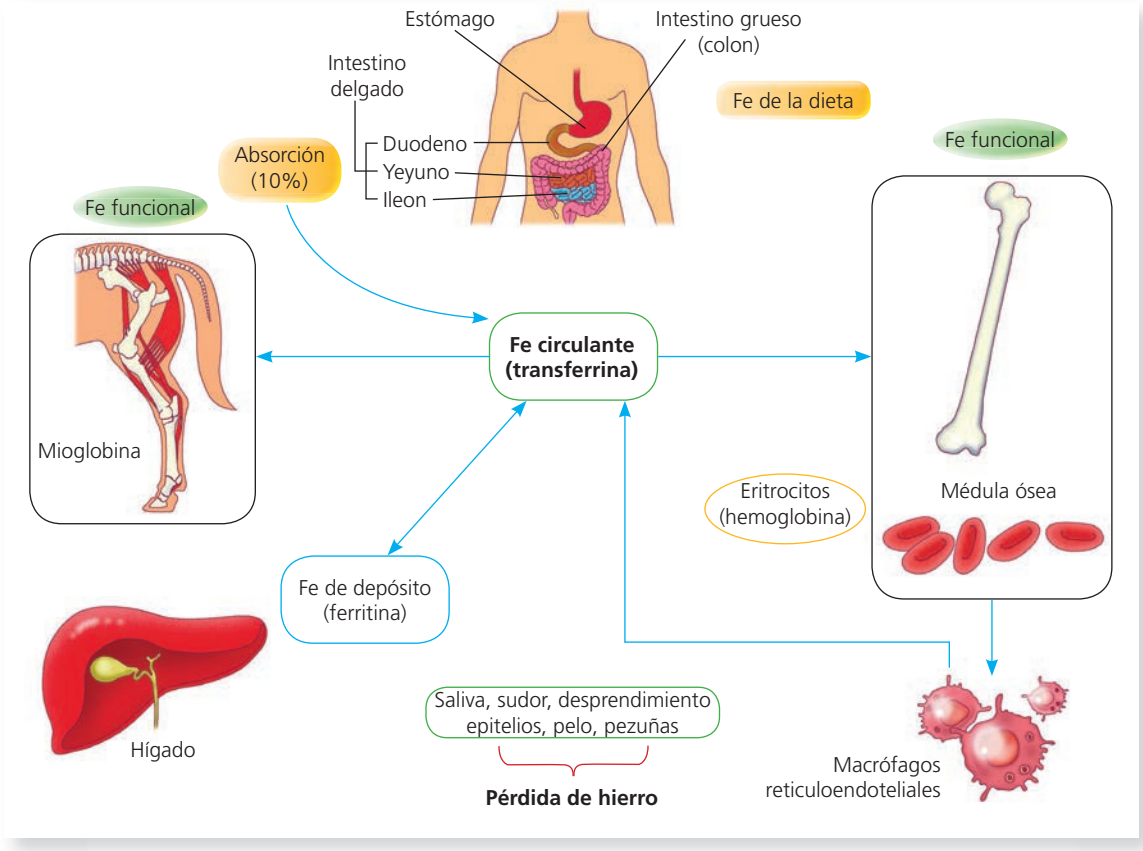


Figura 18.8 Metabolismo del hierro. El hierro se encuentra en el organismo en tres compartimentos: funcional, circulante y el de reserva.

En la membrana del enterocito, el hierro en forma férrica es transformado en su forma ferrosa por una ferro-reductasa: DcytB (citocromo B duodenal). Ya en forma ferrosa, atraviesa la membrana luminal del enterocito mediante la proteína DMT-1 (transportador de metales divalentes-1). En el interior del enterocito, dependiendo de las necesidades, se deposita como ferritina o pasa a la sangre. En este caso, atraviesa la membrana basal del enterocito participando en ello otras dos proteínas: por un lado la hefestina, que oxida el hierro a forma férrica para que así pueda unirse a la segunda proteína que interviene que es la ferroportina que transporta el hierro férrico hacia el plasma donde se une inmediatamente a la transferrina junto a la que circula por el organismo hasta los lugares de depósito donde se almacena en forma de ferritina o de hemosiderina, o bien dirigirse a la médula ósea donde se utilizara para sintetizar hemoglobina (figura 18.9).

Recientemente se ha descrito que la absorción del hierro está mediada por la hepcidina, péptido sintetizado por los hepatocitos cuando son estimulados por una sobrecarga de hierro o por la acción de citocinas que participan en la respuesta inflamatoria (por ejemplo, IL-6). La hepcidina actúa inactivando la ferroportina de la membrana basolateral del enterocito. De este modo, el hierro no pasa a la circulación y se elimina con el recambio de la mucosa intestinal. La hepcidina regula no solo la absorción del hierro, sino la liberación de este elemento almacenado en los depósitos, fundamentalmente en los macrófagos, de los cuales se libera normalmente a la circulación a través de la ferroportina presente en la membrana celular, proceso que es también bloqueado por la hepcidina. Se le considera, por tanto, como un regulador negativo de la absorción de hierro en el intestino delgado y de su liberación por los macrófagos.

Los factores dietéticos también pueden interferir en la absorción del hierro. Las sustancias reductoras existentes en los alimentos, como el ácido ascórbico y la cisteína, pueden ayudar en la reducción del hierro de férrico a ferroso y favorecer su absorción. Los niveles altos, sin embargo, de fosfatos, fitatos y oxalatos reducen la absorción del hierro, puesto que se combinan con él formando compuestos insolubles y, por tanto, inabsorbibles.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

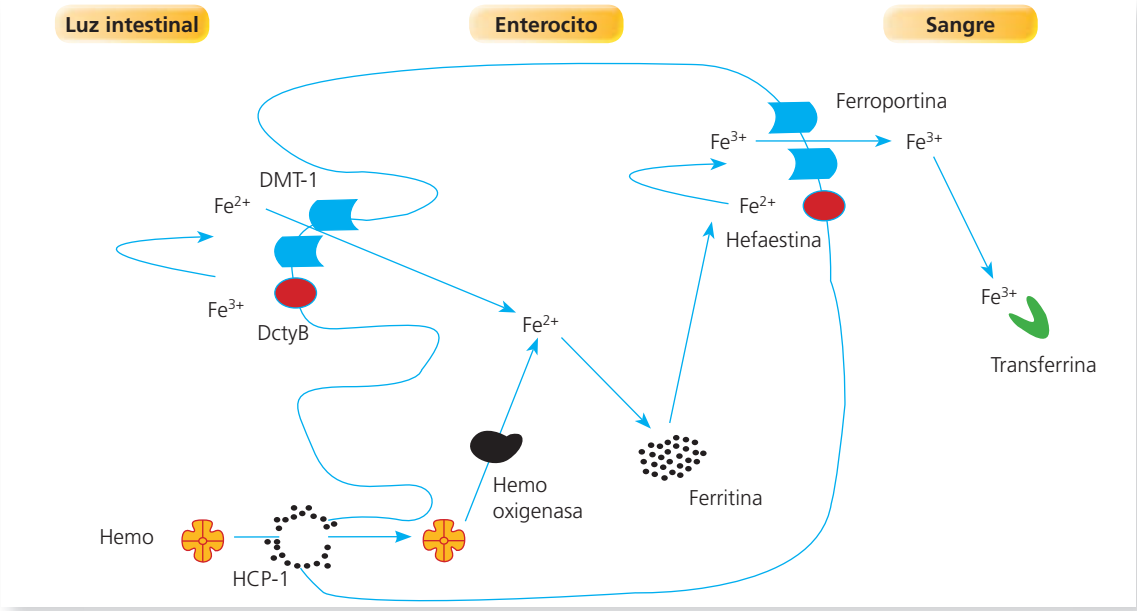


Figura 18.9 Absorción del hierro en el enterocito. DcytB: citocromo B duodenal; DMT-1: transportador de metales divalentes-1; HCP-1: proteína transportadora del hemo-1.

La concentración plasmática del hierro es normalmente de 100 a 300 µg por 100 ml. En la deficiencia férrica de los cerdos y otros animales puede alcanzar los 40-50 µg por 100 ml. El cerdo nace con escasos depósitos de hierro y presenta anemia ferropénica si no se le administra hierro suplementario; contribuye a ello su gran velocidad de crecimiento, sobre todo en las primeras semanas de vida, y el poco contenido en hierro de la leche materna. Como la absorción de hierro es baja y las necesidades de hierro por día son del orden de 6 a 8 mg, deben suministrarse unos 15 mg diarios de hierro oral para mantener una suficiente eritropoyesis.

Cuando se suministra por vía intramuscular, se requieren 100-150 mg de hierro para mantener una adecuada concentración de hemoglobina en el cerdo, 375-400 mg para corderos y 500-600 mg para terneros.

METABOLISMO DEL ERITROCITO

Todas las células, incluidos los eritrocitos, necesitan energía para realizar sus funciones. Además de la hemoglobina, el hematíe contiene enzimas que esencialmente pertenecen a la glucólisis o son enzimas de membrana; gracias a estas enzimas el hematíe realiza varias funciones para las cuales obtiene la energía exclusivamente del metabolismo de la glucosa (glucólisis), a través de dos vías: la glucólisis anaerobia (o vía de Embden-Meyerhof) y la de la glucólisis aerobia (o vía de las hexosas monofosfato). La permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa varía entre las especies, siendo mayor en los eritrocitos humanos, seguidos de los de ovinos y bovinos, y es menor en el cerdo, de ahí que la inosina sea el principal sustrato metabólico en el eritrocito de esta especie. Un importante hecho de la glucólisis en la mayoría de los eritrocitos de los mamíferos es la presencia de cantidades relativamente grandes de 2,3-difosfoglicerato de gran importancia funcional.

A través de la vía de la glucólisis anaerobia, el eritrocito metaboliza de un 90 a un 95 % de la glucosa. El rendimiento energético de esta vía son dos moléculas de ATP por molécula de glucosa metabolizada. La vía de la glucólisis aerobia, o de las hexosas monofosfato, constituye el 5-10 % del metabolismo de la glucosa y requiere la presencia de oxígeno; esta vía es la mayor fuente de NADPH de los eritrocitos, generando 2 moléculas de NADPH por molécula de glucosa metabolizada (figura 18.10).

Entre las funciones que realizan los eritrocitos, para las cuales se requiere la energía (además de la captación, transporte y suministro de oxígeno a los tejidos), se encuentran:

- Conservar la integridad de las funciones y flexibilidad de la membrana celular. La enzima de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

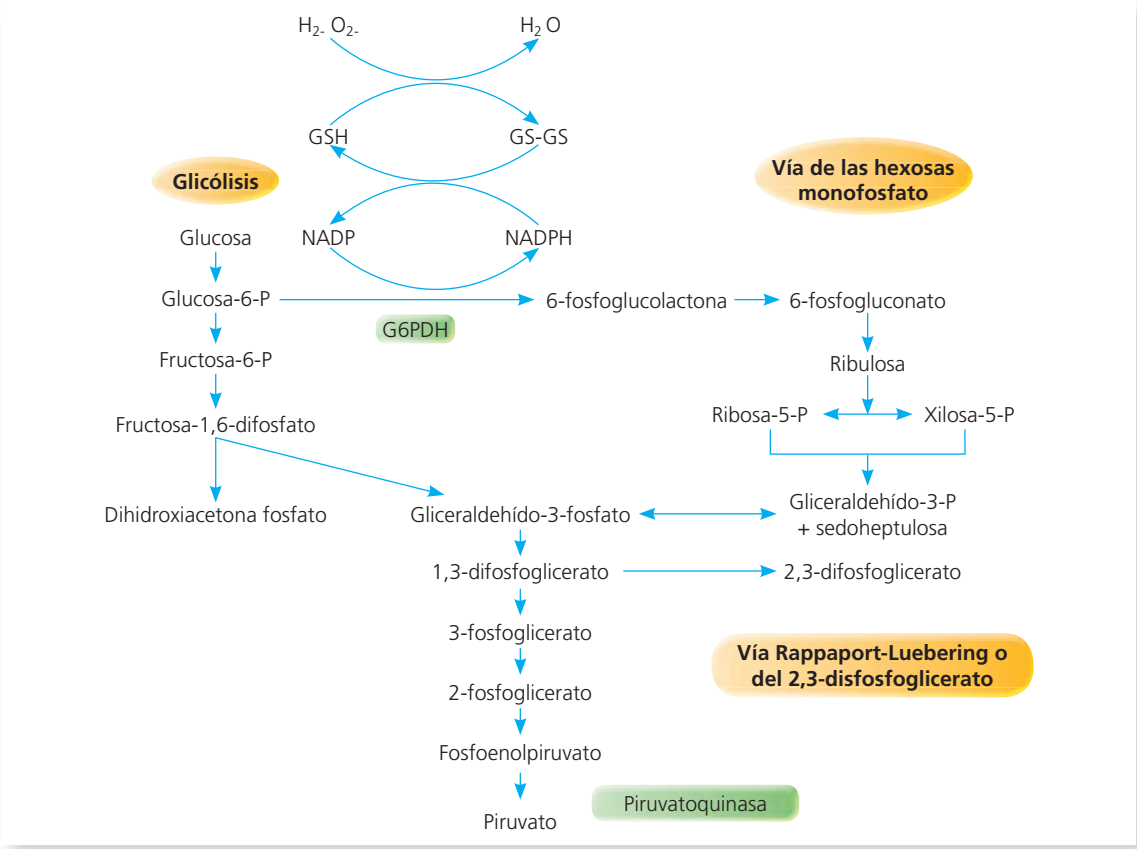


Figura 18.10 Vías metabólicas del eritrocito. G6PDH: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; GSH: glutatión forma reducida; GS-GS: glutatión forma oxidada.

membrana ATPasa Na^+-K^+ asegura el mantenimiento en el eritrocito de unos valores elevados de potasio y bajos de sodio. Para el funcionamiento de esta bomba metabólica, así como para el mantenimiento del ordenamiento lipídico en la estructura de la membrana, se utiliza el ATP producido por la vía anaerobia de la glucólisis; este ATP desempeña, junto con el calcio, una función esencial en el mantenimiento de la forma del eritrocito.

- Mantener el hierro de la hemoglobina en forma ferrosa, ya que la transformación en metahemoglobina (con el hierro en forma férrica) impide la fijación del oxígeno. La metaHb se acumularía en el eritrocito si no existiera un sistema de reducción permanente: la metahemoglobina reductasa o diaforasa, para cuya función se requiere NADPH procedente de la vía de Embden-Meyerhof. También se utiliza como sistema de reducción accesorio el NADPH formado por la vía de las hexosas.
- Proteger la hemoglobina y los grupos SH de las enzimas. Tanto la hemoglobina como otras enzimas de los eritrocitos y constituyentes de la membrana tienen grupos SH que son esenciales para el mantenimiento de su función normal. Para proteger los grupos SH de la oxidación, los eritrocitos contienen una concentración importante de glutatión reducido (GSH), que se oxida pasando a la forma disulfuro (GSSG). Se necesita una continua reducción del GSSG para el normal funcionamiento del eritrocito. La regeneración de GSH depende de la presencia de NADPH procedente de la vía de las hexosas monofosfato.
- Formar el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) para permitir la función de la hemoglobina. De esto se encarga el ciclo de Rappaport-Luebering que deriva de la vía anaerobia o principal de la glucólisis. El 2,3-DPG desempeña una función esencial en la regulación de la afinidad con el oxígeno: uniéndose a la hemoglobina (por un efecto alostérico) favorece la liberación del oxígeno por parte de esta y al separarse favorece su fijación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

DESTRUCCIÓN DE LOS ERITROCITOS

El eritrocito maduro se haya desprovisto de mecanismos de síntesis, por lo que desde que se constituye como tal a partir del reticulocito, inicia un proceso de envejecimiento progresivo que culmina con su eliminación de la circulación por los macrófagos o células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Los mecanismos que intervienen en el envejecimiento fisiológico eritrocitario no son todavía bien conocidos, aunque al parecer tienen un carácter multifactorial que en conjunto contribuyen a que el eritrocito pierda la capacidad de deformación, atraviese con dificultad la microcirculación y sea finalmente eliminado por el SMF. Fisiológicamente, el 80-90 % de la destrucción eritrocitaria se produce en el espacio extravascular a través de los macrófagos del SFM, mientras que el 10-20 % restante se produce en el torrente vascular, denominándose estas dos formas de destrucción hemólisis extravascular e intravascular, respectivamente.

En las células del sistema mononuclear fagocítico del bazo, hígado y médula ósea, el grupo hemo es disociado de las cadenas de la globina y estas se transforman en aminoácidos. El hemo es oxidado en una reacción catalizada por una enzima microsómica: hemo oxigenasa, abriendo la estructura del anillo de la porfirina y liberando el hierro que es reutilizado para la eritropoyesis, previo transporte a la médula ósea mediante la transferrina, o pasa al hígado y órganos de depósito para almacenarlo en forma de ferritina o hemosiderina. La degradación del anillo de la porfirina origina como producto final la bilirrubina que se libera a la sangre, siendo transportada por la albúmina y captada por el hígado para ser eliminada del organismo a través de la bilis en forma de bilirrubina conjugada.

En estados patológicos los glóbulos rojos pueden ser destruidos de forma intensa. Si la producción de nuevos eritrocitos es capaz de compensar el nivel acelerado de destrucción, la cantidad de eritrocitos no disminuye (hemólisis compensada); pero si la intensidad de la destrucción supera la de formación de eritrocitos por la médula ósea, entonces se reduce su número y se desarrollara una anemia hemolítica no compensada.

GRUPOS SANGUÍNEOS

El término grupo sanguíneo se define como el conjunto de determinados antígenos que pueden ser eritrocitarios, plaquetarios, leucocitarios y séricos. Son sustancias de naturaleza proteica compleja, que se sitúan en la superficie de la membrana celular. Cada antígeno se encuentra definido por un anticuerpo específico que reacciona contra él. Se utiliza también el término de aglutinógenos para denominar a los antígenos de grupos sanguíneos y aglutininas para los anticuerpos producidos contra dichos antígenos, ya que si los enfrentamos se produciría la aglutinación de los glóbulos rojos.

Los estudios con distintos mamíferos han contribuido de manera especial al conocimiento actual de los grupos sanguíneos humanos. El primer experimento de transfusión sanguínea fue realizado en perros en Inglaterra (1665). Más de dos siglos después (1896) se demostró que los glóbulos rojos se agrupaban (aglutinaban) por el suero de un animal de diferente especie. En 1900, Ehrlich y Morgenroth inocularon sangre de unas cabras a otras y observaron que en las receptoras se producían anticuerpos hemolíticos contra la sangre de las donantes.

En la especie humana se han descrito más de 400 antígenos diferentes, agrupados en aproximadamente 22 sistemas sanguíneos. De entre los más reseñables se encuentran el sistema ABO y el Rh de los eritrocitos. La primera evidencia del sistema de grupos sanguíneos ABO fue presentada por Landsteiner en 1900.

No se conoce el papel biológico de los grupos sanguíneos, pero puede que desempeñen un papel importante en la evolución de las especies y en la conservación de la individualidad; su conocimiento es necesario para realizar una práctica transfusional segura.

Sistema ABO

La estructura de los antígenos ABO en seres humanos y su base genética se conocen actualmente muy bien y merece la pena que se describan, porque probablemente compartan una semejanza con los antígenos de los glóbulos rojos en los animales, cuyos detalles exactos son mucho menos conocidos.

Los antígenos A y B se heredan como dominantes mendelianos y, en base a esto, los individuos se dividen en 4 grupos sanguíneos principales: los individuos del grupo A poseen el antígeno A en la membrana eritrocitaria; los del grupo B tienen el B; el grupo AB tiene ambos, y el tipo O no tiene ninguno. Estos antígenos se hallan en muchos tejidos y secreciones además de la sangre: glándulas salivares, saliva, páncreas, riñón, hígado, testículos, líquido seminal… Cada antígeno es producto de un gen con varios alelos: A, B y O, los cuales se sitúan en un mismo locus del cromosoma 9. Los antígenos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

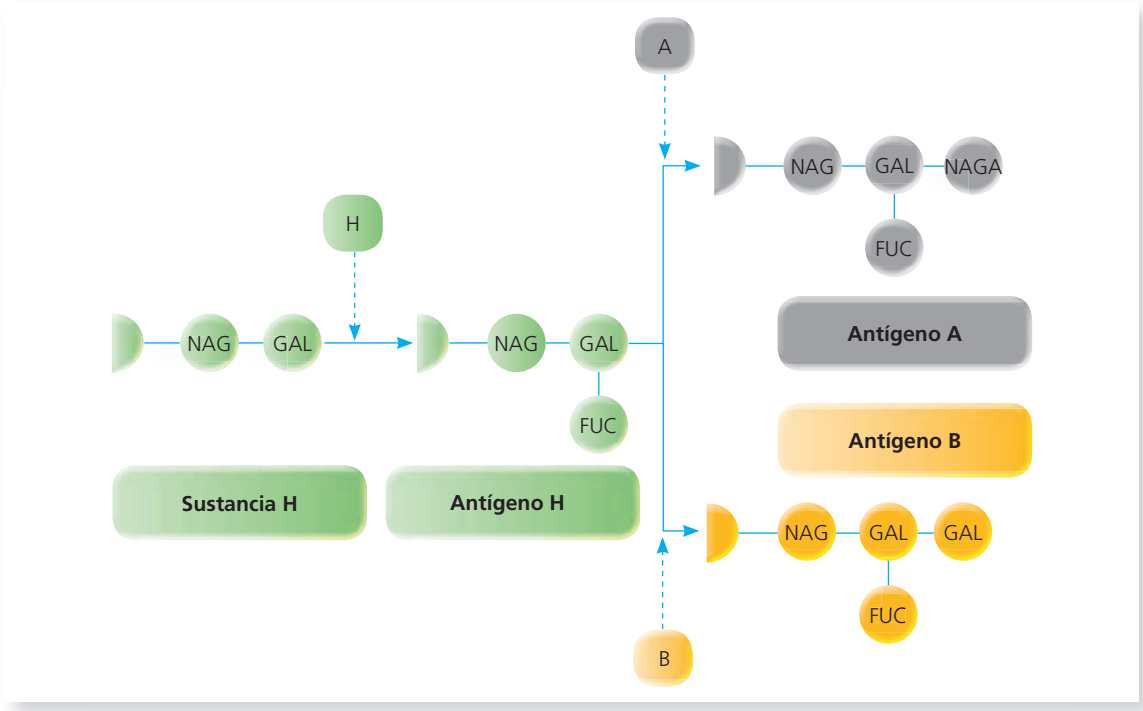


Figura 18.11 Síntesis de los antígenos A y B. FUC: fucosa; GAL: galactosa; NAGA: N-acetilgalactosamina; NAG: N-acetilgalactosa.

A y B son oligosacáridos complejos que difieren en su azúcar terminal. Un gen H, que se hereda de forma independiente del gen responsable del sistema ABO, codifica una enzima llamada fucosa transferasa, que coloca una fucosa al final de una sustancia precursora o sustancia H, formando así el antígeno H que es el precursor inmediato de los antígenos A y B y que está normalmente presente en los eritrocitos de todos los grupos sanguíneos. Los individuos del grupo A tienen además un gen que codifica una transferasa que cataliza la colocación de una N-acetilgalactosamina terminal en el antígeno H formándose así el antígeno A, mientras que los individuos que pertenecen al grupo B tienen un gen que codifica una transferasa que añade una galactosa al mismo esqueleto dando lugar al antígeno B (figura 18.11). Los individuos que son del grupo AB tienen ambas transferasas, por tanto formarán antígeno A y antígeno B, y los individuos del grupo O no tienen ninguna transferasa, luego no se altera la estructura del antígeno H. Hay que tener en cuenta que no todo el antígeno H se transforma en antígeno A o en B, por lo que siempre existe antígeno H en los eritrocitos.

Cada individuo hereda dos genes del sistema ABO, uno de cada progenitor, los cuales determinan qué antígeno está presente en los eritrocitos. Las combinaciones posibles dan lugar a los cuatro grupos clásicos. Los antígenos A y B se heredan, por tanto, como alelomorfos mendelianos, siendo A y B dominantes. Por ejemplo, un individuo del grupo B puede heredar un antígeno B de cada uno de los progenitores o un antígeno B de un padre y O del otro; por tanto un individuo cuyo fenotipo es B puede tener un genotipo BB (homocigoto) o BO (heterocigoto).

La falta de los antígenos A o B en los eritrocitos lleva consigo la presencia de sus anticuerpos respectivos en el plasma. Según esto, los individuos del tipo O tienen anticuerpos en su suero para los antígenos A y B. Los individuos del tipo A tienen anticuerpos anti-B, los del tipo B tienen anticuerpos anti A, y los del tipo AB no tienen ninguno de estos anticuerpos (figura 18.12).

Las aglutininas son gamma globulinas que no se encuentran presentes al nacer, pero se desarrollan en los tres o seis primeros meses de vida. Se pensaba que aparecían de forma espontánea, pero ahora se sabe que se originan como resultado de la exposición del recién nacido a antígenos muy similares que están en las bacterias intestinales y posiblemente en la comida del neonato.

El conocimiento de los grupos sanguíneos es muy importante para evitar las peligrosas reacciones hemolíticas de transfusión que se pueden presentar cuando se transfunde sangre a un individuo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

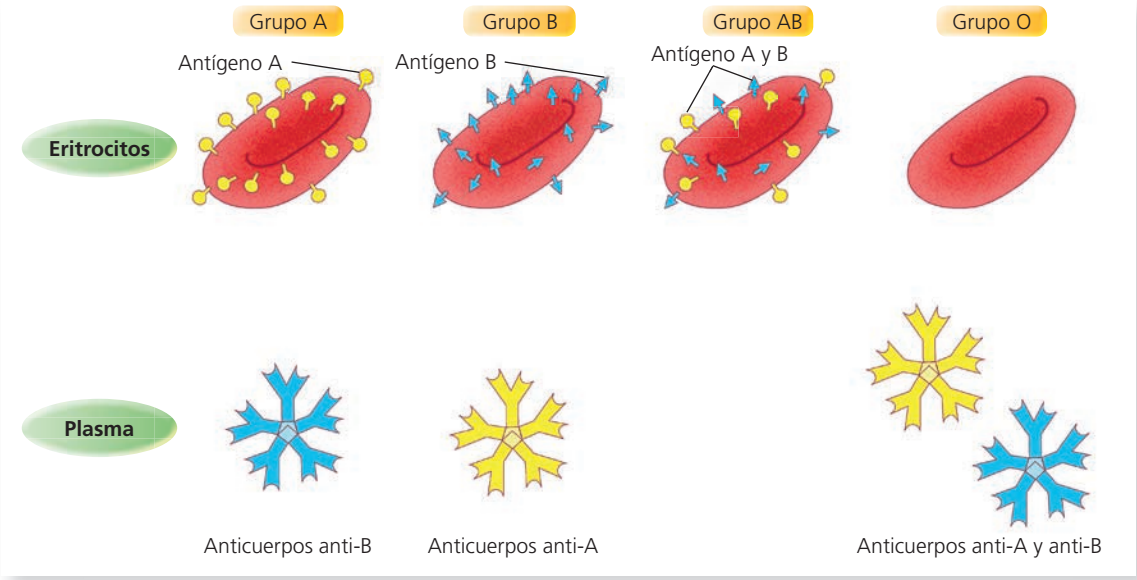


Figura 18.12 Presencia de anticuerpos en el plasma y antígenos en la membrana eritrocitaria según el grupo sanguíneo.

con un grupo sanguíneo incompatible, es decir, a un individuo que tiene aglutininas contra antígenos presentes en los eritrocitos transfundidos. Cuando el plasma del receptor tiene aglutininas frente a los eritrocitos del donante, las células se aglutinan y hemolizan. La hemoglobina se libera al plasma y se metaboliza. La severidad de la reacción de transfusión resultante puede variar entre una elevación pequeña asintomática del nivel de bilirrubina, hasta una ictericia grave con daño tubular causado por los productos liberados de las células hemolizadas con anuria y muerte.

Además de los antígenos del sistema ABO, los del sistema Rh son también de gran importancia clínica. Fue descubierto en 1940 por Landsteiner y Weiner. El sistema Rh es un sistema complejo que comprende más de 40 antígenos diferentes, siendo el más importante el antígeno D, que fue el primero en ser descubierto y es el que tiene una mayor significación clínica, siendo el más inmunógeno de este sistema. Además, este antígeno confiere la calidad del grupo Rh positivo a la persona que lo tenga, de modo que las personas que carecen del mismo son Rh negativas. Aproximadamente el 85 % de todos los individuos de raza blanca son Rh positivos. A diferencia de los antígenos del sistema ABO, el sistema Rh no ha sido identificado en otras células, únicamente en los eritrocitos. Otra diferencia muy importante es que mientras que en el sistema ABO las aglutininas que causan reacciones de transfusión se desarrollan "espontáneamente", en el sistema Rh esto no sucede: la persona debe exponerse primero al antígeno Rh. Los anticuerpos anti-D no se desarrollan sin la exposición previa del individuo D-negativo a eritrocitos D-positivos por transfusión o entrada de la sangre fetal en la circulación materna.

Grupos sanguíneos en los animales domésticos

Existen muchos grupos sanguíneos distintos en los animales. El grupo sanguíneo de un animal resulta de todos los antígenos eritrocitarios (tipos sanguíneos) que surgen de la expresión de varios alelos que ocupan un locus genético.

En la especie canina hasta el momento se han descrito más de quince antígenos sanguíneos, conocidos como Dog Erythrocyte Antigen (DEA). Algunos de estos son extremadamente raros y no están considerados como significativos en la medicina práctica. Los identificados son ocho (tabla 18.3); los antígenos DEA 1.1 y DEA 1.2 son los de relevancia clínica y están presentes aproximadamente en el 60 % de la población. El tipo DEA 1.1 positivo es el más importante por su fuerte capacidad antigénica.

Sin embargo, no existen anticuerpos naturales contra estos antígenos, a menos que el animal se exponga a ellos. Solo se describen anticuerpos naturales contra el DEA 7, pero son débiles y están en bajo título, por lo que no son de significancia clínica. El resto de antígenos eritrocitarios pueden coexistir con el DEA 1, son débiles o son de tan alta

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 18.3 Grupos sanguíneos en la especie canina según el sistema DEA y su antigua nomenclatura.

Nomenclatura	Antigua nomenclatura
DEA 1.1	A1
DEA 1.2	A2
DEA 3	B
DEA 4	C
DEA 5	D
DEA 6	F
DEA 7	Tr
DEA 8	He

Tabla 18.4 Frecuencia de grupos sanguíneos felinos según la raza.

Raza	Grupo A (%)	Grupo B (%)
Abisinio	84	16
Americano pelicorto	100	0
Birmano	82	18
Birmano pelicorto	64	36
Burmes	100	0
Cornish Rex	67	33
Devon Rex	59	41
Exótico pelicorto	73	27
Himalaya	94	6
Japonés Bobtail	84	16
Maine Conn	97	3
Bosques Noruegos	93	7
Oriental pelicorto	100	0
Persa	86	14
Scottish Fold	81	19
Siamés	100	0
Somalí	82	18
Sphinx	83	17
Tonkinés	100	0

o baja prevalencia que no suele haber problemas de incompatibilidad. Los perros negativos al factor DEA-1.1 serán donantes ideales (donante "universal", aunque este término no ha sido reconocido oficialmente), ya que al no poseer este antígeno no puede generar una respuesta inmunógena. En el 2007, se describió un nuevo antígeno canino independiente del sistema DEA, el antígeno Dal (descrito por primera vez en un dálmata, aunque no sea exclusivo de esta raza). Por el momento no se ha demostrado una importancia clínica relevante.

Los grupos sanguíneos descritos en el felino son el A, B y AB. El grupo A es dominante sobre el B, por lo tanto solo los gatos homocigotos para B expresan este grupo. La frecuencia de los grupos sanguíneos felinos varía mucho según la raza y la zona geográfica, siendo al grupo A el más frecuente y el AB el más raro, teniendo una frecuencia menor al 1 % (tabla 18.4).

A diferencia de los perros, en gatos encontramos anticuerpos naturales, es decir, aparecen sin que se produzca ningún contacto evidente, contra otros grupos sanguíneos. Esto obliga a comprobar desde la primera transfusión si el paciente es compatible, pues podríamos provocar graves reacciones adversas (hemólisis aguda postransfusional). Los gatos del grupo B poseen potentes anticuerpos frente al grupo A, lo que significa que un receptor B que reciba sangre de tipo A puede desarrollar reacciones graves de incompatibilidad. Estos anticuerpos también pueden provocar isoeritrólisis neonatal. Si una hembra del grupo B tiene descendencia con un macho A (dominante), los gatitos A o AB al ingerir los anticuerpos calostrales anti-B pueden sufrir graves reacciones hemolíticas, en especial en razas como el British Shorthair, Sphynx, Devon Rex y Cornish. En todos los gatos A hay presencia de anticuerpos anti-B, pero estos no tienen relevancia clínica por ser débiles.

En el equino, la membrana eritrocitaria puede presentar hasta 30 determinantes antigénicos, los cuales al ser reconocidos como extraños pueden desencadenar la producción de anticuerpos. Estos determinantes antigénicos se agrupan en 8 sistemas genéticos de grupos sanguíneos que son sistema A, C, D, K, P, Q, T y U. Como cada uno de ellos puede estar formado por diversas combinaciones de factores antigénicos, los equinos pueden presentar 400.000 tipos de grupos sanguíneos diferentes. Los sistemas A y D son los que aparecen con mayor frecuencia en los episodios de isoeritrólisis neonatal.

El ganado bovino presenta 11 sistemas de grupos sanguíneos (A, B, C, F, J, L, M, S, Z, R y T) con sus correspondientes factores y subtipos; los sistemas B y J son los de mayor importancia. El grupo sanguíneo B es muy complejo, con más de 60 antígenos diferentes, resulta imposible obtener sangre bovina de un donante idéntica a la de un receptor.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El antígeno J es un lípido que se encuentra libre en los líquidos corporales y se adsorbe pasivamente sobre los eritrocitos. Este antígeno se adquiere en los primeros 6 meses de vida. Ha sido homologado en cuanto a su origen al antígeno H humano y R ovino. Se sabe que es un constituyente normal del suero que puede ser adquirido por los glóbulos rojos, de tal manera que estos pueden ser lisados por suero anti-J. La cantidad de antígeno J presente en el suero o en las células de un individuo es constante pero sufre fluctuaciones estacionales.

Desde este punto de vista, la sangre del bovino puede ser dividida en tres grupos: J^{cs}, tiene antígeno J en el suero y células, J^{s} solo en el suero, J^{a} aquellos sin antígeno J pero cuyo suero puede contener anti J. La herencia de estos tres grupos se explica mediante una serie alélica de tres genes: J^{cs}, J^{s} y J^{a} en ese orden de dominancia.

En los ovinos se han descrito 7 grupos sanguíneos, siendo los de mayor importancia el B y R. Mediante una comparación de los antisueros entre las especies ovina y bovina, se ha demostrado que el sistema B del ganado vacuno tiene los mismos antígenos que el sistema B del ovino; que los antígenos del sistema E son también idénticos en ambas especies, y que el sistema M en el ganado ovino es el mismo que el sistema S en el ganado vacuno.

En el cerdo se han descrito 15 sistemas de grupos sanguíneos, identificándose con las letras que van desde la A hasta la O, siendo el más abundante el grupo A. La sustancia A y O son antígenos solubles que se encuentran en el suero de los cerdos y que se adsorben sobre los eritrocitos tras el nacimiento. Existen anticuerpos anti-A. Así, en los cerdos A negativos pueden presentarse anticuerpos anti-A y en el caso de recibir una transfusión de un A positivo producirse un colapso transitorio con hemoglobinuria.

Como hemos indicado, en la mayoría de los grupos sanguíneos de los glóbulos rojos, los anticuerpos solo se producen como reacción al correspondiente antígeno, es decir, son adquiridos o inmunes. El sistema ABO en el hombre, el sistema J en el ganado vacuno y el sistema AB en el gato son excepciones a esta regla. En estos sistemas, los anticuerpos correspondientes a antígenos no portados por un determinado individuo son naturales o espontáneos, es decir se presentan sin que se produzca ningún contacto evidente. Por ejemplo, el anticuerpo anti-A se presenta en casi todos los gatos que tienen el antígeno B. Fuera de estas excepciones, los individuos no son portadores generalmente de anticuerpos contra antígenos de los glóbulos rojos a menos que hayan estado en contacto específicamente con los apropiados eritrocitos extraños.

Como los animales no son portadores normalmente de anticuerpos contra los antígenos de los glóbulos rojos, a menudo se ha pensado que las transfusiones sanguíneas en animales se pueden realizar sin problemas con cualquier tipo de sangre disponible, y que no es preciso normalmente determinar el grupo sanguíneo antes de una transfusión. No obstante, la transfusión con sangre elegida al azar y de un grupo sanguíneo desconocido puede producir una inmediata reacción si inadvertidamente el animal receptor hubiera sido transfundido anteriormente con sangre que contenía el mismo antígeno. Incluso aunque esto no ocurra, es muy posible que una transfusión con sangre tomada al azar sensibilice al receptor frente a futuras transfusiones o frente a las células sanguíneas de su futura descendencia si es una hembra. Por tanto, siempre que sea posible, es aconsejable obtener la sangre para transfusiones de donantes que hayan sido antes analizados y hayan resultado compatibles o negativos para los antígenos de los glóbulos rojos que se sabe inducen una intensa respuesta inmunitaria.

Clínicamente, los más importantes de dichos antígenos son el A en el perro, B en el gato, A y Q en el caballo, y A, F y algunos antígenos B en el ganado vacuno. Si se ha de utilizar un donante no analizado previamente, debería llevarse a cabo una simple prueba cruzada consistente en tomar una gota de plasma del receptor y mezclarla en un portaobjetos con una gota de una suspensión de eritrocitos del donante. Si se observa aglutinación, sería mejor buscar otro donante. Sin embargo, esta prueba cruzada no siempre es efectiva, ya que la ausencia de aglutinación no garantiza que no haya una reacción a la transfusión. En conclusión, aunque la prueba cruzada sea negativa, deben tomarse precauciones durante las transfusiones.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Day, M.J.; Mackin, A.; Littlewood, J.D. *Manual de hematología y transfusión en pequeños animales.* 2004. Ediciones S, Barcelona.
- Latunde-Dada, G.O.; Van der Westhuizen. J.; Vulpe, C.D.; Anderson, G.J.; Simpson, R.J.; McKie, A.T. "Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism". *Blood Cells Molecular Disease,* 29: 356-360, 2002.
- Mohandas, N.; Gallagher, PG. "Red cell membrane: past, present, and future". *Blood,* 112: 3939-3948, 2008.
- Nemeth, E. "Iron regulation and erythropoiesis". *Current opinion in hematology,* 15: 169-175, 2008.
- Pastor Milán, J. *Hematología felina práctica*. 2010. Luzon5 S.A., Madrid.
- Rodak, B.F.; Fritsma, G.A.; Keohane, E.M. *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. 2014. Médica Panamericana, México D.F.
- San Miguel, J.F.; Sánchez-Guijo, F.M. *Hematología: manual básico razonado.* 2009. Elsevier, Madrid.
- Sans-Sabrafen, J.; Besses Raebel, C.; Vives Corrons, J.L. *Hematología clínica*. 2006. Elsevier, Madrid.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 19

Leucocitos o glóbulos blancos

Mar Almar Galiana

Contenidos:

- **Leucocitos.**
- **Neutrófilos.**
- **Heterófilos.**
- **Eosinófilos.**
- **Basófilos.**
- **Linfocitos.**
- **Monocitos y macrófagos: funciones.**
- **Variación del recuento leucocitario. Causas: leucocitosis fisiológica.**
- **Leucopoyesis: maduración de los leucocitos.**
- **Inflamación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La hematología, en clínica veterinaria, puede ser uno de los criterios empleados más importantes, junto con el historial y examen físico del animal, para la evaluación del mismo, la baremación de su estado fisiológico y/o fisiopatológico, y sus posibles adaptaciones al entorno medioambiental. Si bien estos enunciados se aplican fácilmente a los animales mamíferos, y primordialmente a los animales de "granja", la determinación de una alteración y quizá la posible aparición de una patología en los otros grupos de vertebrados no es tan sencilla. Esto es debido, fundamentalmente, a que para la clasificación de los diferentes tipos celulares se han seguido los mismos criterios morfológicos estandarizados, por lo que la fisiología de los distintos tipos de leucocitos en los otros grupos de vertebrados es, en muchos casos, controvertida.

LEUCOCITOS

Descubiertos por W. Hewson en 1770 (quien observó en la sangre, tanto en peces como en reptiles y aves, unos elementos formes diferentes a los eritrocitos a los que denominó "corpúsculos pálidos"), los leucocitos o glóbulos blancos aparecen en los frotis sanguíneos como células de morfología más o menos irregular, en una proporción mucho menor que la de los eritrocitos (de un 0,1-0,2 % en la sangre de los mamíferos y de un 0,5-1,0 % en la de las aves), lo que hizo que prácticamente "cayeran en el olvido" durante más de un siglo. Sin embargo, no pueden considerarse elementos específicos de la sangre, puesto que también los encontramos en la linfa, el líquido cefalorraquídeo, los tejidos, etc.

Participan principalmente en la defensa de los organismos frente a diferentes agentes infecciosos: bacterias, virus, hongos, etc.; como también frente a sustancias extrañas que consigan atravesar las barreras anatómicas. Por ello reciben el nombre genérico de *sistema inmunitario.* De hecho, el descubrimiento de la función fagocítica de los leucocitos le permitió a I. Metchnikoff compartir en 1908 el premio Nobel de Medicina con P. Ehrilch (que caracterizó por primera vez las células hemáticas empleando colorantes específicos).

En la sangre de los mamíferos y de las aves se encuentran cinco tipos diferentes de leucocitos: polimorfonucleares neutrófilos (denominados heterófilos en el caso de las aves), polimorfonucleares eosinófilos, polimorfonucleares basófilos, monocitos y linfocitos. Los tres tipos de polimorfonucleares presentan granulaciones en su citoplasma, por lo que también se les denomina *granulocitos* (el nombre de neutrófilos, eosinófilos o basófilos está en función de la afinidad de sus gránulos por colorantes neutros, ácidos o básicos). A los linfocitos y monocitos también se les conoce por *agranulocitos,* ya que no presentan granulación en su citoplasma.

En los otros grupos de vertebrados (vertebrados "no mamíferos"), su clasificación no es tan clara (ya que los eritrocitos son nucleados), siendo incluso difícil distinguir los heterófilos de los eosinófilos, en reptiles y aves. Además, los linfocitos pueden ser confundidos con los eritrocitos inmaduros y con los trombocitos, células que participan en la coagulación de la sangre de los peces, anfibios, reptiles y aves. Algunos autores han indicado que presentan capacidad fagocítica, pudiendo actuar como macrófagos.

Si bien los subtipos leucocitarios de los distintos grupos de vertebrados presentan en la bibliografía diferencias, siendo su terminología y su morfología menos evidentes en términos de funcionalidad. En los peces, la cantidad total de leucocitos circulantes es muy variable en función de las especies o las circunstancias fisiológicas (por ejemplo, en la sangre de la trucha común sus valores oscilan entre 2.000-65.000 leucocitos/mm^3). Se describen seis tipos de leucocitos: granulocitos tipo I, tipo II y basófilos (células granulares); y monocitos-macrófagos, linfocitos y trombocitos (células agranulares, siendo este último el tipo celular más abundante del contaje diferencial). En los anfibios, y dentro de los agranulocitos, se contemplan: monocitos, linfocitos y azurófilos (que pueden llegar a tener granulaciones inespecíficas en algunos casos). Este último tipo se describe igualmente en los reptiles, siendo más abundante en las serpientes e infrecuente en los quelonios. Desde un punto de vista fisiológico, son células fagocíticas similares en su morfología a los monocitos, y pueden desencadenar un daño oxidativo importante, similar al neutrófilo de los mamíferos.

En su misión de defender al organismo frente a diversos agentes, participan, por un lado, los granulocitos y monocitos y, por otro lado, los linfocitos. Los primeros captan, ingieren y destruyen los agentes infecciosos mediante un mecanismo denominado *fagocitosis;* mientras que los linfocitos fijan los microorganismos y los destruyen mediante otros mecanismos (que se describirán con más detalle en el capítulo 20). Podemos considerar, por tanto, que ambos tipos de células fagocíticas pertenecen a sistemas defensivos diferentes. Los neutrófilos serán los representantes del *sistema mieloide,* caracterizado por una acción fagocítica rápida pero que no puede mantenerse durante mucho tiempo, mientras que los monocitos forman parte del *sistema de*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fagocitos mononucleares, que actúan con posterioridad pero son capaces de fagocitosis repetidas.

NEUTRÓFILOS

Abundantes en los mamíferos, constituyen el 60-75 % de los leucocitos sanguíneos tanto en los carnívoros como en el hombre, pero son solo el 30-45 % en los rumiantes (dentro de los animales de granja, su número es menor en los bovinos y más elevado en los cerdos, tabla 19.1). En la sangre de los otros grupos de vertebrados, nos encontramos con una célula equivalente al neutrófilo, el *heterófilo*, que describiremos en otro apartado.

Cuando se encuentran en la sangre, presentan una forma redondeada con un tamaño medio de 12 μ de diámetro (entre 10-15 μ dependiendo de las especies), un citoplasma abundante finamente granular y un núcleo central de morfología variable, dividido en lóbulos conectados entre sí por filamentos finos (si bien los neutrófilos de conejos y roedores tienen características pseudoeosinofílicas que dificultan su discriminación). Al mismo tiempo, podemos observar un aparato de Golgi pequeño y mitocondrias escasas, careciendo de ribosomas o retículo endoplásmico rugoso, siéndoles por ello difícil reponer la energía consumida durante sus procesos metabólicos.

Poseen dos tipos principales de gránulos: *gránulos primarios* y *gránulos secundarios* o *específicos* (con arreglo al orden de aparición durante su proceso de maduración). Los gránulos primarios (electrodensos) muestran muchas características en común con los lisosomas de otras células y contienen enzimas microbicidas como hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el elastasa y muraminidasa. Los gránulos secundarios no son verdaderos lisosomas, son más pequeños y menos densos. Contienen fosfatasa alcalina, lisozima, aminopeptidasa, y una proteína, llamada lactoferrina, capaz de unirse al hierro.

Como ya hemos indicado, circulan por la sangre; un número pequeño envejecen y mueren en la misma, y el resto salen de ella para trasladarse a los tejidos, donde realizarán su verdadera función. La vida media de los neutrófilos en la sangre puede variar ampliamente, desde horas a 600 o más días (en el perro es de aproximadamente 6-7 horas). Se reparten en dos compartimientos, manteniéndose

Tabla 19.1 Número total de leucocitos por mm^3 de sangre, así como valores absolutos y porcentuales para cada tipo celular (para los leucocitos totales, la figura entre paréntesis es el intervalo considerado normal en cada especie).

Especie	Leucocitos ($x10^3$)	Neutrófilos ($x10^3$)	%	Eosinófilos ($x10^3$)	%	Basófilos ($x10^3$)	%	Linfocitos ($x10^3$)	%	Monocitos ($x10^3$)	%
Oveja	8,0 (4,0-12,0)	2,4	30	0,32	4	0,03	<0,5	5,0	63	0,25	3
Cabra	8,0 (4,0-15,0)	3,4	42	0,43	6	0,03	<0,5	3,9	49	0,24	3
Caballo	8,3 (5,0-12,0)	4,2	51	0,33	4	<0,05	<0,5	3,6	43	0,16	2
Cerdo	16,0 (11,0-22,0)	6,1	38	0,56	3	0,08	0,5	8,5	53	0,80	5
Vaca	9,7 (5,0-20,0)	2,6	27	0,50	5	<0,05	0,6	6,0	62	0,50	5
Perro	11,5 (5,0-18,0)	7,8	67	0,64	6	<0,05	<0,5	2,5	22	0,60	5
Gato	17,0 (8,0-25,0)	10,0	59	1,02	6	---	---	5,4	32	0,50	3
Pollo	19,8	5,4	27	0,38	2	0,33	2	11,7	59	2,01	10
Pato	23,4	5,7	24	0,49	2	0,35	2	14,4	61	2,53	10

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en equilibrio y aproximadamente iguales en número: uno *circulante* (que valoraremos en la extensión sanguínea) y otro denominado *marginal*, que corresponde a los neutrófilos que quedan adheridos a las paredes de los vasos (lo que permite, si se requiere, un incremento inmediato del número circulante de ellos).

HETERÓFILOS

En las aves, son las células equivalentes en función a los neutrófilos de los mamíferos, aunque se diferencian en su estructura y en la coloración de sus gránulos (se tiñen de color rosa a rojo brillante con eosina, por lo que a veces también se le denomina granulocito polimorfonuclear-pseudoeosinófilo). Su número oscila entre el 30-75 % de los leucocitos totales. Son células que cambian de forma constantemente por emisión de pseudópodos. En las aves de corral, tienen tamaños comprendidos entre 8-10 μ de diámetro, citoplasma incoloro, núcleo multilobulado (de 1 a 5 lóbulos) unidos por segmentos finos, y orgánulos citoplasmáticos escasos y/o poco desarrollados. Las granulaciones de su citoplasma contienen hidrolasas ácidas, fosfatasa ácida y β-glucuronidasa (lo que sugiere una actividad lisosomal). Son células con alta actividad fagocítica, que actúan en las aves como la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. A veces, en las aves con alguna enfermedad infecciosa aparecen "heterófilos tóxicos" que presentan degranulación, vacuolización y/o basofilia del citoplasma (si bien, no suelen observarse en las aves sanas).

El número de heterófilos en el leucograma de los reptiles sanos varía con la especie, pudiendo representar en algunas de ellas más del 40 % del recuento diferencial. A nivel funcional, es la célula equivalente al neutrófilo de los mamíferos y presenta una enorme variación morfológica. Son células redondeadas, grandes, y el número y la forma de los gránulos varía con la especie (algunos lagartos, como los dragones barbudos o las iguanas, tienen heterófilos con el núcleo lobulado). Son células fagocíticas, por lo que existen incrementos significativos en su recuento, y en enfermedades infecciosas inflamatorias y que supongan daño tisular. Las causas no inflamatorias de la heterofilia pueden ser el estrés y/o la presencia de neoplasias. Los granulocitos heterófilos de los anfibios presentan un núcleo redondeado, escotado o bilobulado, y citoplasma incoloro (con finas coloraciones liláceas). Su función fisiológica no está suficientemente referenciada, aunque se asume que es la misma descrita para el resto de los grupos de vertebrados.

En los peces, los granulocitos tipo I (también llamados en la literatura polimorfonucleares (PMNs), heterófilos, neutrófilos y granulocitos acidófilos) son considerados los leucocitos primarios en la respuesta inespecífica inmune (frente a gran variedad de estímulos). También se les implica en los procesos inflamatorios agudos y en la defensa microbicida (mediante el proceso que describiremos inmediatamente como "estallido respiratorio"). De morfología esférica y 8-10 μ de diámetro, su citoplasma presenta finas granulaciones distribuidas homogéneamente. Representan entre el 8 % y 20 % de la totalidad de las células leucocitarias.

Funciones de los neutrófilos

Los neutrófilos (junto con los monocitos) son las células encargadas de la destrucción de los elementos extraños, protegiendo así al organismo de la infección mediante la *fagocitosis*.

El proceso de fagocitosis puede llevarse a cabo en el interior del torrente circulatorio o en los tejidos. Para ello, los neutrófilos abandonan los vasos sanguíneos por la *diapédesis* (atravesando los poros que dejan entre sí las células del endotelio) y son atraídos hacia un lugar determinado bajo la influencia de gradientes químicos; es decir, presentan quimiotaxis, por la cual se desplazan mediante movimientos ameboides hacia la zona donde la concentración de sustancia es mayor.

Los factores quimiotácticos son generalmente de origen humoral. Existen dos tipos: unos con acción directa sobre las células, factores *citotáxicos,* que pueden provenir de las mismas bacterias, tejidos lesionados, etc.; y otros factores, denominados *citotaxígenos,* que son activos a través del sistema de complemento (capítulo 20) o bien son sustancias reactivas producidas durante la coagulación del plasma.

Antes de iniciar el proceso de fagocitosis, el neutrófilo tiene que poder seleccionar de alguna forma cuál es el material ajeno al organismo, diferenciándolo del propio. Para "ayudar" a los neutrófilos en su tarea, el organismo "marca" las partículas a fagocitar de diferentes formas: recubriéndolas de unas proteínas (opsoninas) que neutralizan parte de su carga negativa de superficie (proceso de opsonización), o diferenciándolas mediante la formación de anticuerpos específicos, que se adhieren a las partículas extrañas haciéndolas mucho más accesibles a la fagocitosis. Para ello, la membrana plasmática del neutrófilo contiene receptores para los factores opsonizantes, y su activación aumenta la entrada de calcio al interior del citoplasma celular (calcio que actuará sobre los microfilamentos de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

actina-miosina), lo que permitirá la internalización de la partícula, que queda aislada en el interior de una vacuola fagocítica o *fagosoma*.

El mecanismo de destrucción se lleva a cabo principalmente por dos mecanismos: mediante la liberación de los contenidos de los gránulos primarios en el interior del fagosoma, y a través de la formación de derivados del oxígeno altamente bactericidas, como el peróxido de hidrógeno o el anión superóxido.

La formación de los derivados del oxígeno (figura 19.1) se inicia en el mismo momento en que una bacteria se pone en contacto con la superficie del neutrófilo, lo que activa la captación de oxígeno por parte del mismo en un proceso que se denomina "estallido respiratorio" (en traducción directa del inglés *respiratory burst)* y que conduce finalmente a la producción de agentes bactericidas muy potentes.

El incremento en la captación de oxígeno está asociado con dos fenómenos bioquímicos. El primero de ellos es la oxidación de la glucosa (a través de un cortocircuito de la vía de la hexosamonofosfato), que dará lugar a la formación de NADPH (forma reducida del NADP, dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato) y glutatión reducido (GSH). El segundo consiste en la reducción monoelectrónica de una molécula de oxígeno para dar lugar a un anión superóxido (O_2^-). La generación de O_2^- requiere la activación de una NADPH oxidasa de la superficie del neutrófilo, que cataliza la conversión de NADPH a NADP, y transfiere uno de los electrones al oxígeno, a través de una vía formada por una flavina y un citocromo único denominado citocromo b_{558}.

$$2\ O_2 + NADPH \longrightarrow 2\ O_2 + NADP^+ + H^+$$

La mayor parte del O_2^- formado durante el "estallido respiratorio" se convierte rápidamente en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ganando un segundo electrón y produciendo una reacción con el ion de hidrógeno mediante la enzima superóxido dismutasa.

$$O_2^- + O_2^- + 2\ H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

El O_2^- tiene una acción bactericida insignificante, y la acción en este sentido del H_2O_2 no es mucho mayor. Sin embargo, una enzima de los gránulos primarios, la mieloperoxidasa, es capaz de catalizar la oxidación entre el H_2O_2 y los iones cloruro intracelulares para formar potentísimos agentes microbicidas, como el ion hipoclorito que mata las bacterias oxidando sus proteínas.

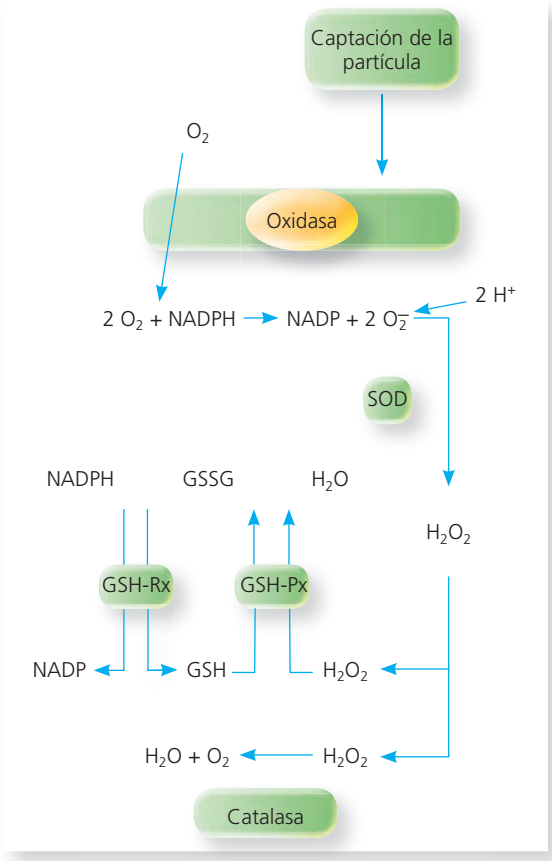


Figura 19.1 Reacciones de la vía del "estallido respiratorio" de los neutrófilos que conduce a la formación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. GSH-Px: glutatión peroxidasa; GSH-Rx: glutatión reductasa; SOD: superóxido dismutasa.

$$H_2O_2 + Cl^- \longrightarrow H_2O + OCl^-$$

La formación de radicales tóxicos derivados del oxígeno se puede llevar también a cabo por un mecanismo adicional independiente de la mieloperoxidasa, como es la reacción de Haber-Weiss (en presencia de un metal, como el hierro y/o el cobre), que conduce también a la formación del radical hidroxilo (OH^-). O_2^- y el H_2O_2 reaccionan, para formar OH^- (forma reducida de oxígeno) que es otro importantísimo agente oxidante.

$$H_2O_2 + O_2^- \longrightarrow 2OH^- + O_2^-$$

El radical hidroxilo es muy inestable, y reacciona con los lípidos (fosfolípidos de membrana) para formar hidroperóxidos tóxicos.

Los neutrófilos utilizan dos mecanismos para inactivar el H_2O_2. Por una parte, el H_2O_2 es reducido a H_2O acoplado a la oxidación de GSH a GSSG, en una reacción catalizada por la glutatión peroxidasa;

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

por la otra, es reducido a H_2O por la acción de la enzima catalasa (figura 19.1).

El neutrófilo puede fagocitar del orden de 5 a 20 bacterias antes de que todos sus gránulos se hayan vaciado en las vacuolas fagocíticas y muera, contribuyendo en muchos casos a la formación del pus (véase apartado de: *Inflamación*).

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos de los mamíferos se originan en la médula ósea, con un tiempo de producción de 3 a 6 días, antes de salir a la sangre por diapédesis. Su vida media en la sangre no está especificada de forma concreta, pero se cree que oscila entre 30 minutos y 6-8 horas (dependiendo de los autores consultados). En los tejidos, de donde en condiciones normales no regresan a la circulación, pueden llevar a cabo su función durante 12 días. Constituyen, en condiciones normales, el 2-3 % del total de los glóbulos blancos en los carnívoros y cerca del 10 % en los bovinos; y se cree, además, que por cada eosinófilo circulante existen aproximadamente 500 en los tejidos y 300-400 almacenados en la médula ósea (de los cuales un 75 % serían células maduras en reserva).

Son células grandes, con un núcleo menos lobulado que el de los neutrófilos (generalmente bilobulado), y que en su citoplasma presentan granulaciones de tamaño considerable, con gran afinidad por los colorantes ácidos, como la eosina.

El tamaño de las granulaciones varía en función de la especie (por ejemplo, los gránulos de los eosinófilos en los caballos son mayores que en los perros). Al microscopio óptico, estos presentan una coloración roja-anaranjada. Por otro lado, su estudio al microscopio electrónico permite descubrir en el interior un cuerpo cristalino que contiene peroxidasa, una proteína básica rica en arginina, y una proteína catiónica eosinófila; otras enzimas son el arisulfato B, la fosfolipasa D y la histaminasa. Enzimas, todas ellas, que pueden actuar en el interior de las vesículas fagocíticas, o ser vertidas al exterior de la célula.

Abundantes en los pulmones, el tracto digestivo y la piel, estas células presentan capacidad fagocítica débil y, aunque son capaces de incorporar diversas partículas, resultan menos eficaces que los neutrófilos. Se sabe que presentan quimiotaxis por los tejidos que han liberado gran cantidad de histamina, y en estos son capaces de neutralizar los efectos inflamatorios de sustancias como histamina, serotonina y bradicinina (gracias a la presencia de peroxidasa en el interior de sus gránulos específicos).

Su número es muy numeroso en tejidos en los que se ha producido una reacción alérgica, donde fagocitan y destruyen los complejos antígeno-alérgeno, evitando de este modo su difusión a todo el organismo. También son muy abundantes en animales que sufren procesos parasíticos, y aunque la mayoría de los endoparásitos son demasiado grandes para ser fagocitados, serán destruidos por las enzimas de sus gránulos liberadas al medio extracelular. Por ejemplo, se sabe que la proteína básica, y especialmente la proteína catiónica, tienen una gran capacidad larvicida de helmintos parásitos, actuando por disrupción de los tegumentos. Se les atribuye también funciones en los procesos de cicatrización y en el transporte del plasminógeno.

Su función en las aves no es muy clara, constituyendo del 0 al 2 % de la totalidad de los leucocitos, siendo mucho más abundantes en las rapaces. Son células de citoplasma azulado y gránulos redondos y refráctiles, habiéndose descrito un incremento de su número circulante en las reacciones alérgicas y en las infecciones parasitarias.

En los reptiles son células redondas grandes (11-17 μ), si bien varía con la especie (las serpientes tienen los eosinófilos más grandes, y los lagartos los más pequeños). Su citoplasma es azul claro con presencia de gránulos esféricos eosinofílicos. El núcleo presenta una morfología variable, desde redondo a ligeramente ovalado (en algunas especies de lagartos puede ser bilobulado). Su número cambia también atendiendo a la especie de la que hablemos (en las tortugas pueden representar hasta el 20 % de sus leucocitos) y en función de la época del año (cambios estacionales: aumenta en general durante la hibernación y disminuye con la estivación, aunque algunos autores atribuyen estas modificaciones a alteraciones en el volumen plasmático). Desde un punto de vista fisiopatológico, se une la eosinofilia en los reptiles, a la estimulación del sistema inmune y a las infecciones parasitarias.

Algunos investigadores discuten la existencia en los peces, tanto de los eosinófilos como de basófilos (en los salmónidos se han descrito como ausentes y su presencia, cuando es admitida, viene asociada a una patología). Los granulocitos tipo II de los peces (eosinófilos para algunos) son considerados, por otros investigadores, los precursores evolutivos de los mastocitos; no obstante, se aboga también por una función combinada eosinófilo/mastocito.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BASÓFILOS

Formados en la médula ósea, son los leucocitos menos abundantes en la sangre de los animales domésticos, donde normalmente representan menos del 0,5 %. Se conoce muy poco de su mecanismo de producción, distribución o vida media; y para algunos autores derivarían de una línea autónoma, diferente de la de neutrófilos y eosinófilos, opinión no compartida por otros. Aunque, como ya hemos indicado, son poco abundantes en la sangre periférica (de donde los harán desaparecer los glucocorticoides, extractos tiroideos o la ACTH), se presentan en mayor número en los tejidos, donde pueden vivir de 10 a 12 días.

Morfológicamente se caracterizan por poseer gránulos voluminosos, que se tiñen intensamente de un característico color violeta oscuro, con colorantes basófilos como la hematoxilina. El color se debe a su contenido en mucopolisacáridos, por lo que resulta variable en función de la especie de la que estemos hablando. Los gránulos basófilos son, en realidad, estructuras lisosomales que contienen heparina ligada a histamina y diferentes enzimas proteolíticas.

Como ocurría en el caso de los eosinófilos, no se conocen bien las funciones de los basófilos. Actúan sobre todo como células secretoras, pues son células poco móviles con fagocitosis escasa. Liberan sus contenidos en los tejidos en presencia de complejos antígeno-anticuerpo y, como resultado de esta degranulación, aumenta la permeabilidad vascular, produciéndose vasodilatación y quimiotaxis de eosinófilos (mecanismos importantes en el proceso inflamatorio).

Existen, asimismo, unas células denominadas *mastocitos,* indistinguibles de los basófilos respecto a varias de sus propiedades, aunque no se corresponden anatómicamente con ellos. Los mastocitos poseen una morfología estrellada o redondeada, núcleo redondo y gránulos numerosos (más delicados que los de los basófilos). Podría considerarse, aunque no existen evidencias definitivas en este sentido, que los mastocitos son el equivalente en los tejidos de los basófilos de la sangre. Existen dos clases de mastocitos: unos asociados a las mucosas y otros que se encuentran en el tejido conjuntivo. Son muy abundantes en la piel y en el tejido subcutáneo, encontrándose también, aunque en menor proporción, en el pulmón, aparato gastrointestinal, útero, escroto, etc.

A diferencia de lo que sucede en los mamíferos, es frecuente encontrar este tipo de células en las aves sanas, que presentan basófilos sencillos de identificar debido a sus gránulos oscuros. Su número está comprendido entre un 0 y un 5 %. La función exacta de los basófilos, como hemos indicado, se desconoce, si bien se ha constatado un número elevado de los mismos en las aves con enfermedad crónica y en la respuesta inflamatoria aguda.

En los reptiles son células pequeñas, redondas, con un contenido variable de gránulos citoplasmáticos que enmascaran con frecuencia al núcleo (al igual que sucede en los basófilos de los mamíferos y las aves). Su tamaño es variable (de 7-20 μ) de acuerdo con la especie. De este modo, los lagartos tienen basófilos pequeños, mientras que en quelonios y cocodrilos estos son más grandes. La concentración en la sangre periférica también varía entre especies, si bien el número de basófilos en los reptiles no parece variar con los cambios estacionales (como sucede con otros granulocitos). Su función es similar a la de los basófilos de los mamíferos, de hecho se ha relacionado un incremento de los basófilos circulantes con la presencia en el animal de parásitos intestinales.

Los granulocitos basófilos son células que aparecen ocasionalmente en la sangre de los peces. Algunos autores indican que tienen, a través de la liberación de histamina y serotonina, una participación activa en la respuesta inmunitaria.

LINFOCITOS

Si bien es un tipo celular que se tratarán funcionalmente en el capítulo 20, debemos abordarlos aquí, ya que son uno de los elementos más importantes del leucograma de los vertebrados. Los linfocitos de los mamíferos son redondos, con núcleo en posición central o ligeramente excéntrico. Y en animales juveniles de algunas especies, pueden ser los tipos celulares predominantes en el recuento leucocitario.

En las aves son las células más frecuentes después de los heterófilos, pudiendo constituir del 20 al 50 % de los leucocitos (incluso algunas especies, como los loros, se dice que son "linfocitarias"), siendo una parte muy importante del sistema inmune de las aves. Presentan dos tipos de linfocitos: los linfocitos B (que se forman en la bolsa de Fabricio) que "fabrican" anticuerpos, y linfocitos T (formados en el timo) que se oponen a las células anómalas o infectadas. El aumento de los linfocitos circulantes (linfocitosis) se ha relacionado con la estimulación antigénica producida por los agentes infecciosos, si bien otros señalan que puede aparecer incluso en los animales sanos.

El recuento diferencial de los linfocitos de algunas especies de reptiles puede llegar a superar el 80 % (porcentaje superior al de heterófilos de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

especie). Son células redondeadas, con citoplasma escaso y núcleo central, con medidas que fluctúan desde pequeños (5-10 μ) a grandes (15 μ). Su número en sangre puede verse modulado tanto por variables fisiológicas como el sexo (las hembras presentan valores superiores a los machos) o el estado nutricional (la malnutrición produce una disminución de los mismos). También poseen dos tipos de linfocitos, T y B, y su respuesta inmunológica está muy influida por las circunstancias medioambientales, de modo que un descenso de la temperatura puede inhibir o suprimir la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos son las células más abundantes en los anfibios (seguidas por los basófilos). Son similares al caso de los reptiles, sufren alteraciones en función de la especie, la edad, el estado fisiológico y/o la estación del año estudiada. De hecho, algunos autores utilizan la relación heterófilo/linfocito como un parámetro que puede ayudar a diferenciar, en este grupo de vertebrados, las situaciones de estrés (por ejemplo, la captura) de los estados infecciosos (que se caracterizarían por la presencia de heterófilos inmaduros).

En los peces teleósteos, los linfocitos son los leucocitos mayoritarios, representando entre un 70 y un 90 % del recuento total. A nivel funcional, son células altamente diferenciadas implicadas en la inmunidad específica humoral y celular (que se traduce en la producción de anticuerpos, y la liberación de linfocinas); y en los peces que son sensibles a los cambios físicos en las condiciones ambientales (pH, concentración de oxígeno, temperatura, etc.) y a la presencia en el agua contaminada.

MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Representan del 3 al 7 % del total de los leucocitos en la sangre periférica de los mamíferos, si bien los monocitos circulantes solo suponen una parte, ya que se estima que una cantidad de 3 a 4 veces superior se encuentra adherida a la pared de los vasos circulatorios. Su origen se debe probablemente a células del bazo o de la médula ósea.

Son células grandes (de 10 a 18 μ de diámetro), con un núcleo voluminoso de forma variable (reniforme o escotado) que se va alargando a medida que la célula madura. Posee un citoplasma con múltiples lisosomas intracitoplasmáticos y numerosas granulaciones débilmente azurófilas. Las granulaciones poseen en su interior peroxidasas, esterasas e hidrolasas ácidas para la destrucción intracelular de los microorganismos.

La vida media de los monocitos en la sangre, antes de salir de los capilares hacia los tejidos, es corta, de 10 a 20 horas, aunque algunos autores han descrito que los monocitos de los roedores permanecen durante 3 días en el torrente circulatorio antes de penetrar en los tejidos y transformarse en macrófagos. Una vez en el interior de los tejidos, la transformación monocito-macrófago es rápida (se produce en tan solo 2-3 horas), caracterizándose por un aumento del tamaño del citoplasma y la aparición en él de gran cantidad de lisosomas y mitocondrias (con frecuencia su diámetro aumenta hasta cinco veces y llega a alcanzar las 80 μ). Las actividades enzimáticas también se ven modificadas, aumentando la mayoría de ellas, pero desapareciendo la actividad peroxidasa.

El aspecto que adquiere el monocito en los tejidos varía según las localizaciones que estudiemos. Así, cuando los encontramos en el tejido conectivo se les llama *histiocitos;* tapizando los sinusoides del hígado, *células de Kupffer; macrófagos alveolares* los del pulmón, etc.

Los macrófagos tisulares son mucho más numerosos que los monocitos sanguíneos (el hombre presenta una proporción de 400:1). No se conoce con precisión la duración de la vida media de los macrófagos hísticos (pero se supone que es de unos 2 a 3 meses), produciéndose su muerte *in situ* cuando no son eliminados en el pulmón o en el tubo digestivo, o son "requeridos" en otros puntos del organismo.

En la sangre aviar son las mayores células dentro de los leucocitos (con apariencia morfológica cercana a la de los linfocitos de este grupo). Su número es bajo, con un promedio del 0 al 3 %, y en muchas especies sanas es habitual no encontrarlas en el frotis. La monocitosis absoluta o relativa es una característica propia de infección crónica en las aves (unida a la presencia de bacterias u hongos).

Al igual que comentábamos en mamíferos y aves, en los reptiles son los leucocitos de mayor tamaño (entre 8 y 20 μ de diámetro). Aparecen en pequeño número en sangre y suelen representar entre un 0 y un 10 % del diferencial leucocitario. Pueden ser redondos o ameboides, con un núcleo pleomórfico (redondo, ovalado o lobulado) e indentado. El citoplasma se tiñe de azul-grisáceo y puede contener vacuolas. Los azurófilos de las serpientes son considerados por determinados investigadores como monocitos, mientras que otros los consideran un tipo celular distinto (se ha descrito azurofilia asociada con inflamación e infecciones).

Los monocitos/macrófagos constituyen las principales células fagocíticas en el caso de los peces (siendo de un 0,1 al 5 % del total de los leucocitos);

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ya que estos presentan capacidad para ingerir material inerte o antigénico, así como restos celulares provenientes de los procesos degenerativos. Para ello es necesaria su activación, proceso que, como ya describimos en el caso de los neutrófilos de los mamíferos, se encuentra precedido por su acumulación en el foco de infección y la liberación de radicales libres de oxígeno. En la sangre de los salmónidos su presencia es escasa, distribuyéndose fundamentalmente por los tejidos y las cavidades corporales (los encontramos principalmente en bazo y riñón).

Funciones de monocitos y macrófagos

El límite exterior del cuerpo de los animales y el hombre constituye una barrera efectiva contra la mayoría de los microorganismos, y la mayor parte de los agentes infecciosos no consiguen atravesar la piel. No obstante, si un microorganismo penetra a través de una superficie epitelial, se encuentra, tal y como hemos indicado, con células fagocitarías del sistema monocito-macrófago (conocido también como sistema retículo-endotelial) preparadas para intentar destruirlo.

Hay que considerar por tanto al sistema monocito-macrófago como un "sistema fagocitario generalizado", repartido por todos los tejidos, pero especialmente en aquellas áreas tisulares en las que es necesaria la eliminación de sustancias extrañas. La depuración, que es un fenómeno inespecífico, se produce en todos los tejidos, en la linfa (macrófagos de los senos ganglionares) y en los vasos sanguíneos (células macrofágicas del bazo, del hígado y de la médula). No obstante, presenta también otras funciones, como la producción de fiebre o inflamación, detenta un papel importante en los procesos de la inmunidad celular y promueve la cicatrización tisular.

En los monocitos y los macrófagos, la fagocitosis es un proceso muy similar al descrito en los neutrófilos. Los macrófagos son atraídos quimiotácticamente, además de por los factores que atraen también a los neutrófilos, por factores liberados por las células lesionadas (especialmente por los mismos neutrófilos), y/o por sustancias producidas por los linfocitos activados vía antígeno. Así, curiosamente, los neutrófilos no son solamente las primeras células en alcanzar e intentar destruir una sustancia extraña, sino que su "muerte" sirve para atraer a los macrófagos al lugar de la invasión. Cuando los macrófagos son estimulados por las bacterias y/o sus productos o por las lesiones tisulares, segregan interleucina 1 (IL-1) que se encargará de estimular una respuesta generalizada del organismo frente a la agresión.

En el interior de los macrófagos, las partículas se destruyen de un modo similar al descrito en los neutrófilos. Los macrófagos poseen un equipo enzimático muy similar, pero la mayor parte de la destrucción la ejercen las enzimas proteolíticas vertidas en la vacuola fagocítica, puesto que el "estallido respiratorio" es mucho menos intenso (los macrófagos maduros no contienen mieloperoxidasa, pero sí catalasa que puede tener una función equivalente). Si las partículas no se pueden digerir, los macrófagos forman una cápsula a su alrededor hasta el momento en que, si les es posible, puedan disolverla lentamente (estructuras como las que suelen rodear a las partículas de sílice o carbón).

Los monocitos son quimiotácticos al material abundante en lípidos: tienen una gran actividad lipásica y emigran hacia la leche de las glándulas mamarias en involución. Asimismo, desempeñan una importante función en el metabolismo de las proteínas y los glúcidos, debido en gran parte a su actividad fagocitaria.

Los monocitos y los macrófagos pueden sintetizar igualmente diversas proteínas, como la lisozima y parte del interferón (que interviene en la defensa antivírica), siendo, quizá, esta primera la célula productora de *granulopoyetina* (una glucoproteína que gobierna la producción de granulocitos por parte de la médula ósea).

VARIACIÓN DEL RECUENTO LEUCOCITARIO: CAUSAS

Un *leucograma* es un análisis cualitativo y cuantitativo de las variables relacionadas con la mayor o menor presencia de glóbulos blancos en sangre periférica. Comprende los *recuentos leucocitarios total* y *diferencial*, así como la evaluación morfológica de los mismos en el frotis sanguíneo.

El *recuento leucocitario diferencial* (*RLD*) se hace contando y clasificando como mínimo 100 leucocitos, aunque si por cualquier circunstancia este valor se encuentra elevado o alterado, se observa un mayor número de células. Expresa en porcentaje el número relativo de los diferentes tipos de leucocitos que se encuentran en la sangre, obteniéndose el valor absoluto de cada uno de ellos multiplicando este porcentaje por el número total de leucocitos. Con frecuencia, los valores relativos se interpretan mal, ya que si aumenta el porcentaje de un tipo de células, este aumento puede deberse a un incremento real del número de este tipo celular o a una disminución de las células de otro. Por ello,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el recuento leucocitario diferencial debe valorarse junto con el total, de manera que pueda observarse el número absoluto de cada tipo de leucocito.

En la tabla 19.1 se muestran los recuentos leucocitarios de distintas especies domésticas. Observamos que en la sangre de los rumiantes domésticos, en general, se presenta una elevada tasa de linfocitos circulantes, en contraste con lo que sucede en perros, gatos o caballos, en los que predominan los neutrófilos. Por ello, en las especies primeramente citadas se habla de una fórmula *tipo linfocito*; mientras que en las segundas, la fórmula sanguínea es de *tipo neutrófilo.*

El *recuento total de leucocitos* (*RTL*) es de gran utilidad clínica. El aumento *(leucocitosis)* o la disminución *(leucopenia)* del número de leucocitos en la sangre puede estar o no asociado con una amplia variedad de estados fisiológicos o de patologías. Así en las infecciones bacterianas, los leucocitos, especialmente los neutrófilos, pueden aumentar considerablemente, mientras que las infecciones víricas, en general provocan leucopenia (podemos hablar también de leucopenia asociada a procesos de septicemia, toxemia o inducido por endotoxinas bacterianas). Asimismo las neoplasias del sistema linfático, pueden provocar un incremento marcado de los linfocitos circulantes, y la subsiguiente alteración del ratio leucocitario.

No obstante, por regla general, la leucocitosis viene provocada por un único tipo celular (lo que no quiere decir que en algunos casos no puedan participar en la misma varios tipos celulares). Los aumentos absolutos de neutrófilos son mucho más frecuentes que los aumentos en otros tipos de leucocitos, por lo que el término general leucocitosis implica, a menos que se especifique, neutrofilia.

Pero en la utilización y la interpretación de un cuadro sanguíneo, hay que tener en cuenta también los factores fisiológicos que pueden modificar el número de leucocitos o que alteran la proporción habitual de los diferentes tipos. Además, hay que tener en cuenta que los leucocitos se mueven constantemente desde los sinusoides venosos del bazo, la médula o de otros órganos a la circulación linfática y al torrente circulatorio, por lo que su censo puede variar considerablemente en un momento dado.

Desviación a la izquierda es una expresión empleada para describir un incremento del número de neutrófilos inmaduros en la sangre circulante (también pueden aparecer metamielocitos y mieolocitos). Es característica de las infecciones bacterianas, ya que durante las mismas el cuerpo intenta movilizar un número mayor de neutrófilos para eliminarla. Se denomina *desviación a la derecha* al aumento de neutrófilos maduros con núcleos hipersegmentados o lobulados. Se ha descrito que la hipersegmentación de los núcleos de los neutrófilos puede ser una anomalía genética inherente a una falta de división citoplasmática tras la división del núcleo. La movilización y el aporte de leucocitos a una zona concreta del organismo no implican necesariamente neutrofilia sanguínea; de este modo, se ha visto que en los bovinos el incremento de neutrófilos en los tejidos viene seguido, tras un espacio breve de tiempo, por neutropenia circulatoria.

Leucocitosis fisiológica

La leucocitosis fisiológica es un incremento de los valores habituales del RTL, sin que se encuentre asociado este a ningún proceso patológico conocido. Existen varios factores que pueden contribuir a la leucocitosis fisiológica: la hora del día, la adrenalina, la ingestión de alimentos, la anestesia, el ejercicio físico, etc. Puede darse también leucocitosis fisiológica en muchos animales que presenten estados en los que se libere adrenalina al torrente circulatorio (excitación, temor, dolor, crisis convulsivas, etc.). Esta liberación aumenta el flujo sanguíneo y provoca neutrofilia a partir del compartimiento marginal. En ganado bovino, caballos y/o perros sometidos a situaciones de estrés, se han determinado valores que hasta cuadruplican el número normal de neutrófilos maduros en la sangre periférica.

En la tabla 19.2, observamos algunos ejemplos de modificaciones del RTL, en respuesta al *estrés*, consideradas fisiológicas. En el curso de la leucocitosis fisiológica, aumenta en general el número de todos los tipos leucocitarios circulantes, aunque quizá este incremento se manifieste más claramente en los neutrófilos (sin que ello lleve implícito desviación a la izquierda). Generalmente, el valor absoluto de los linfocitos se mantiene, excepto en el gato, animal que puede presentar una linfocitosis moderada.

En otros animales el estrés puede provocar eosinosis. Así, por ejemplo, el simple hecho del transporte y/o la inyección de antibióticos induce en los cerdos un rápido aumento del número de eosinófilos circulantes (que ya se manifiesta 3 horas después), que puede ser del 10 al 50 % del valor inicial.

Las aves, cuando se ven sometidas a situaciones de tensión, presentan una respuesta difásica sobre los componentes celulares sanguíneos. Si la situación estresante es moderada, se observa heterofilia y linfopenia; sin embargo, si el estrés se prolonga o es muy intenso, se observa también linfocitosis, basofilia y monocitosis. De hecho, la relación existente entre los heterófilos/linfocitos (H/L) está

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 19.2 Modificaciones del RTL normal (por mm^3 de sangre) en diferentes especies de mamíferos. Las alteraciones (leucopenia o leucocitosis) inducidas por el estrés son consideradas fisiológicas y no indican patología.

			Leucocitosis	
Especie	***Leucocitos ($x10^3$)***	***Leucopenia ($x10^3$)***	***Moderada ($x10^3$)***	***Marcada ($x10^3$)***
Gato	17	8	20-30	30-50
Caballo	8	7	15-25	25-30
Perro	12	6	18-30	30-50
Vaca	10	4	12-20	15-25

considerada como un adecuado parámetro para evaluar el estrés que presenta una población de aves. El estrés por calor (a más de 30,5 °C), por alteración en el orden social (por aislamiento del ave o por cambio de parvada), o por el transporte en camión (durante más de 3 horas), son ejemplos descritos en la bibliografía donde la relación H/L se eleva a 0,62, siendo los valores "normales" inferiores a 0,45.

La modificación del RTL ha sido también empleada en los vertebrados no mamíferos como indicador de estrés asociado o no a la presencia de contaminación ambiental (como es el caso de los anfibios anuros). Así, factores como el estrés o los cambios estacionales en los reptiles provocan heterofilia (con valores máximos en verano y mínimos durante la hibernación).

Es conocido también que el *ejercicio físico* modifica el recuento leucocitario. La actividad muscular enérgica aumenta el número de neutrófilos, mientras que la actividad muscular prolongada incrementa el de los linfocitos circulantes. Por ejemplo, en los caballos, en carreras de larga duración y de mediana-baja intensidad, se induce neutrofilia (provocada por el aumento de cortisol plasmático, y el aumento de la presión arterial, que conduce a la desmarginación de los mismos y a su mayor liberación por parte del bazo). Mientras que las carreras de alta intensidad, aunque sean de corta duración, ocasionan una atenuación en la capacidad fagocítica de los neutrófilos y una disminución en la relación neutrófilos/linfocitos (debido al incremento del número de estos últimos).

Los *procesos digestivos,* aunque en general no afectan a los animales herbívoros (probablemente porque la digestión se lleva a cabo de forma lenta y constante), induce leucocitosis moderada en los caballos, y algo más acusada en perros y cerdos (aproximadamente 4 horas después de la ingestión de alimento).

La *gestación* provoca, en general, un incremento del RTL (en perros de 12.000 a 19.000/μL); si bien, hay animales como los gatos en los que el recuento leucocitario se mantiene constante a lo largo de todo el proceso. El momento del parto en la cerda viene indicado por una neutrofilia y linfopenia marcadas, que se patentizan de 5 a 3 días antes del mismo y se mantienen durante las 8-24 horas siguientes.

Otro factor importante que modifica el RTL es la *edad.* En el ganado bovino, el recuento leucocitario promedio de los terneros es similar al de los adultos. Durante la primera semana de vida, los linfocitos exceden a los neutrófilos, manteniéndose esta proporción a lo largo de toda la vida de los animales. Sin embargo, en las ovejas y en los caballos, los recuentos leucocitarios totales se encuentran en su nivel más bajo en el momento del nacimiento o durante el primer mes de vida, para posteriormente aumentar hasta valores considerados normales. Por ejemplo, en las ovejas el RTL se eleva desde 3.000/μL en el momento del nacimiento hasta 9.500/μL a los 3 meses de edad. En cachorros de gatos y perros nos encontramos con el caso inverso. Presentan un recuento leucocitario relativamente elevado; los perros a los 60 días tienen valores leucocitarios de 13.000/μL, que irán disminuyendo de forma gradual hasta alcanzar los 10.000/μL a los 4 años y medio de edad. En el momento de la eclosión del huevo, el porcentaje de heterófilos en la sangre de las aves es elevado (75 %) y el de linfocitos bajo (16 %); sin embargo, después de un período de 3 a 4 semanas, los porcentajes se invierten alcanzando valores próximos al 70 % de linfocitos y al 25 % el de heterófilos (tabla 19.1). Si nos referimos al RTL, vemos que este es relativamente bajo en las aves jóvenes, y que va aumentando en las aves en desarrollo, para alcanzar un máximo en los adultos. Concretamente, en los patos, el número de leucocitos aumenta de $15x10^9$/L a los 3 días de edad hasta $37x10^9$/L cuando son adultos. Este incremento fisiológico del recuento leucocitario asociado a la edad se describe también en los reptiles, concretamente en las tortugas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

LEUCOPOYESIS

La leucopoyesis en los vertebrados mamíferos se lleva a cabo, durante el desarrollo fetal, en el hígado, en el bazo y en la médula ósea, a partir de células hematopoyéticas primordiales indiferenciadas. Sin embargo, en los animales adultos (incluido el hombre) la formación de leucocitos únicamente se produce en la médula roja de los huesos.

En la médula ósea de los individuos adultos podemos diferenciar dos grupos celulares: (1) células con capacidad para dividirse y autoperpetuarse, llamadas "células formadoras de colonias" (CFC) también conocidas como "células madre", y (2) células en proceso de maduración y diferenciación. Este proceso comienza bastante pronto durante el desarrollo fetal (concretamente, la mielopoyesis hepática en el feto humano se inicia hacia la sexta semana de gestación).

A partir de las citadas células hematopoyéticas primordiales indiferenciadas (CFC-ML) se originan las células progenitoras de los distintos linajes celulares (figura 19.2). La célula madre linfoide (CFC-L) dará lugar a los linfocitos, mientras que la célula madre multipotencial mieloide (CFC-GEMM) da lugar a cuatro linajes celulares distintos: *eritroide* (eritrocitos=E), *megacariocitoide* (plaquetas=M), *mieloide* (granulocitos=G y monocitos=M) y *linfoide* (linfocitos=L). El desarrollo posterior hacia un determinado tipo de célula madura se produce en respuesta a la presencia de diversas interleucinas y de los llamados "factores estimuladores de colonias" (CSF).

Los granulocitos derivan de la célula madre multipotencial mieloide (CFC-GEMM). Los granulocitos neutrófilos (y los monocitos) derivan de las células progenitoras comprometidas hacia la diferenciación gránulo-monocítica (CFC-GM). Los granulocitos eosinófilos y basófilos se originan de células progenitoras distintas de la CFC-GM; los eosinófilos lo hacen desde las CFC-Eo, y los granulocitos basófilos lo hacen desde unas células progenitoras (CFC-B) estrechamente relacionadas con las CFC-Eo (figura 19.2).

Se conocen diferentes factores estimuladores de colonias. El CSF-M, que fue el primero que se

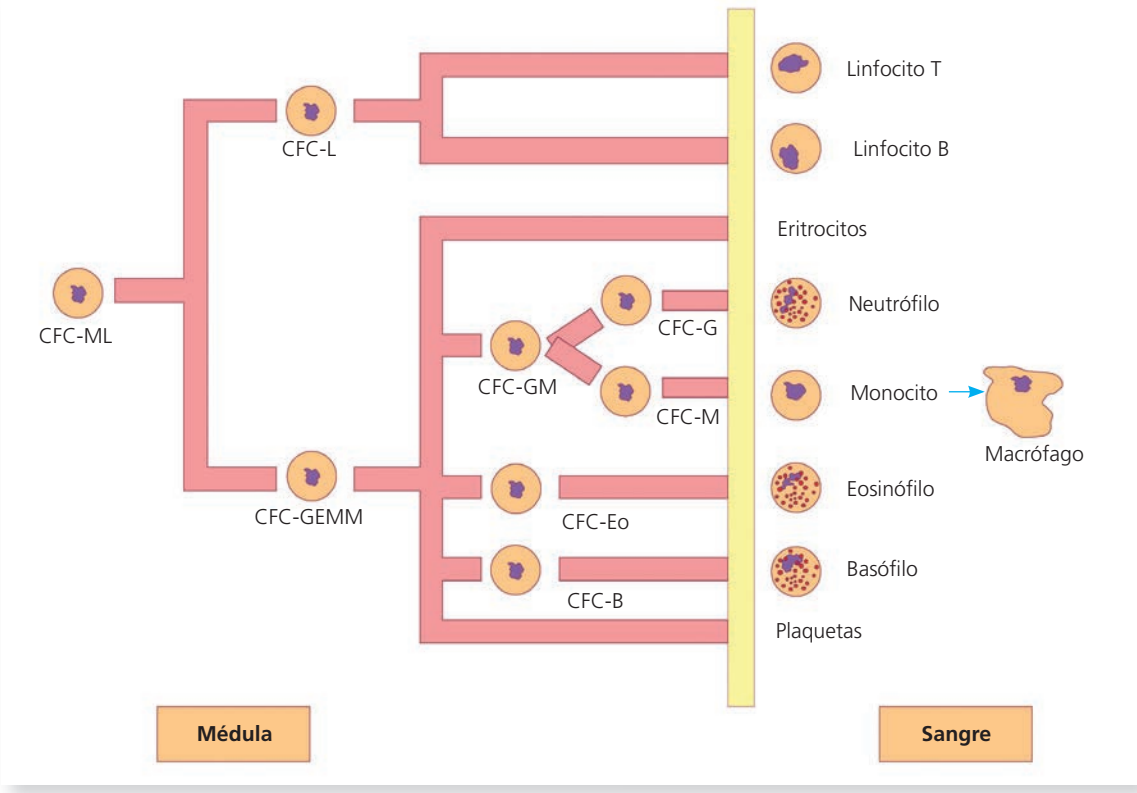


Figura 19.2 Origen y desarrollo de los leucocitos hasta la aparición de las formas maduras en sangre. CFC-ML: célula madre mieloide y linfoide; CFC-L; célula madre linfoide; CFC-GEMM; célula madre mieloide multipotencial; CFC-GM: célula madre bipotencial para granulocitos y monocitos; CFC-G: célula madre comprometida para granulocitos; CFC-M: célula madre comprometida para monocitos; CFC-Eo: célula madre comprometida para eosinófilos; CFC-B: célula madre comprometida para basófilos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

descubrió, actúa únicamente sobre colonias de la serie monocito-macrófago. Se han identificado otros dos con posterioridad: uno que estimula colonias de granulocitos y de monocitos, y al que por ello se denominó CSF-GM; y otro que actúa sobre colonias de granulocitos, el CSF-G. En cuanto a las interleucinas, la interleucina 3 (IL-3) inducirá la aparición de los granulocitos y los monocitos, mientras que la interleucina 5 (IL-5) favorecerá la aparición de los eosinófilos (figura 19.3).

La producción de interleucinas y de factores de crecimiento está regulada por los propios leucocitos maduros, que autocontrolan la producción de un tipo celular u otro, dependiendo de las necesidades existentes en un momento dado. Las células de la serie monocito-macrófago elaboran sustancias que pueden inducir la liberación por otras células de CSF. Entre estas sustancias, figuran la interleucina 1 (IL-l) y el factor de necrosis tumoral (TNFα). Por ello, al macrófago se le considera como una especie de "centinela", el cual reacciona ante la invasión microbiana y envía señales que aumentan la propia producción de glóbulos blancos. En este proceso intervendrán otros tipos de células, como las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los fibroblastos, que son capaces de sintetizar y liberar CSF-GM cuando se ven expuestos al TNFα o a la IL-l procedente de los monocitos y de los macrófagos.

Los CSF no solo actúan en el proceso de formación de los glóbulos blancos, sino que también intervienen en los procesos de maduración de los mismos. Así, el CSF-GM aumenta la respuesta de los neutrófilos activados por microorganismos. El mecanismo de acción de los CSF sobre las células madre se produce mediante la unión de estas a receptores de membrana, desencadenando la activación de la adenilatociclasa con producción de AMPc para la síntesis de proteínas específicas, que controlan los procesos de proliferación y maduración. En la actualidad, la aplicación de la ingeniería genética al proceso de síntesis de distintos CSF permite la obtención de cantidades elevadas de estos, y con ello su aplicación terapéutica.

Los linfocitos se diferencian en los órganos linfoides primarios: las células T en el timo (el esbozo tímico se desarrolla a partir de una evaginación del endodermo de la tercera bolsa faríngea, o de la cuarta en algunas especies), y las células B en la bolsa de Fabricio de las aves (área especializada de tejido linfoide, creada por la unión entre el ectodermo y el endodermo en posición dorsal a la cloaca). También se ven implicadas las placas de Peyer del intestino en las ovejas y en los cerdos. No obstante, los mamíferos no poseen ningún órgano específico diferenciado para la linfopoyesis de las células B; estas se desarrollan directamente de las células

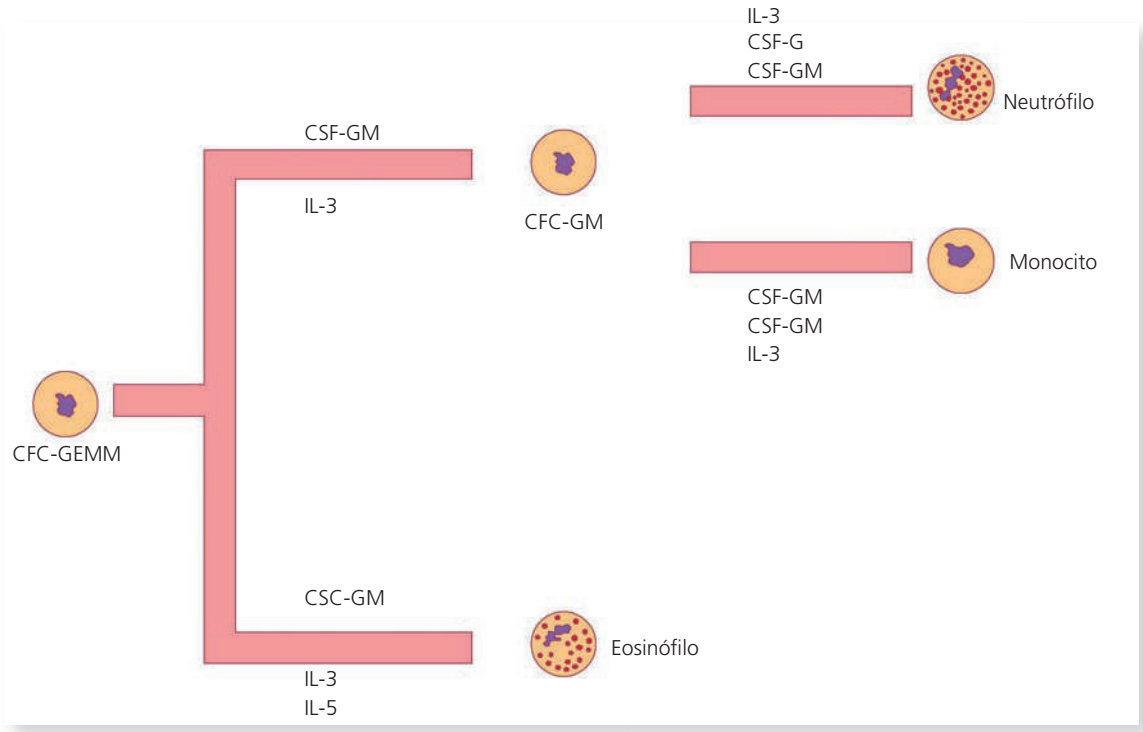


Figura 19.3 Factores estimuladores de colonias (CFC) e interleucinas (IL) que intervienen en el desarrollo de granulocitos y monocitos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

madre linfoides (CFC-L) en el tejido hematopoyético del hígado fetal. La migración de las CFC-L hacia el timo no es un proceso que se produzca al azar, proponiendo algunos autores que este proceso se produce por la existencia de unos factores de atracción liberados por el mismo órgano.

La inexistencia de médula ósea (y ganglios linfáticos) en los peces teleósteos hacen difícil la diferenciación entre órganos hematopoyéticos y linfoides primarios y secundarios (por lo que algunos autores hablan de órganos linfo-hematopoyéticos). En los mismos, la granulopoyesis y la linfopoyesis se lleva a cabo fundamentalmente en tres localizaciones: el riñón cefálico (o anterior, derivado del pronefros), considerado el órgano análogo a la médula ósea del resto de los vertebrados adaptados a la vida terrestre (si bien, se mantienen en los huesos de los anfibios, restos de tejido linfoide) y principal lugar de diferenciación de los granulocitos y los monocitos; el timo, órgano par dispuesto subcutáneamente sobre el opérculo considerado el principal órgano linfopoyético, y donde nos encontramos la mayor proporción de linfocitos T (también denominados linfocitos Ig^-); y el bazo (generalmente un órgano único, si bien algunas especies presentan dos o más bazos menores), donde se ubican los linfocitos B (o linfocitos Ig^+) responsables directos de la producción de anticuerpos.

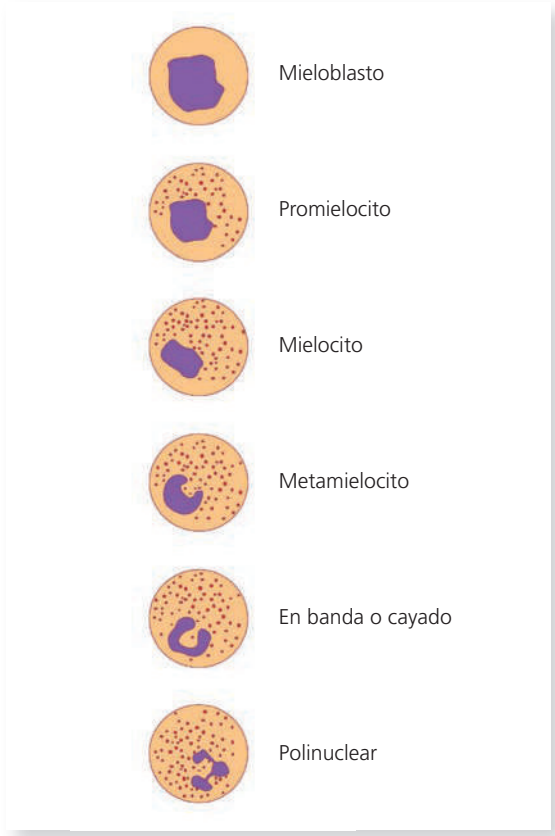


Figura 19.4 Secuencia de maduración de los granulocitos.

Maduración de los leucocitos

En el curso de su desarrollo hacia un determinado tipo de célula madura, los leucocitos sufren una serie de transformaciones que diferirán someramente dependiendo del tipo celular del que estemos hablando (figura 19.4).

Granulocitos

El proceso de maduración se caracteriza por una reducción diferencial del tamaño celular (de 15-20 μ en los primeros estadios a 10-15 μ en los polinucleares), según la especie de la que estemos hablando. Al mismo tiempo, los cambios citoplasmáticos, con una disminución de la relación núcleo/plasmática (n/c) y por una coloración diferente, que irá desde el azul profundo en la fase inicial, hasta el rosa azulado o rosa pálido en las células maduras; los cambios en la morfología del núcleo (con condensación progresiva de la cromatina, índice evidente de su inactivación), y la adquisición de la granulación específica neutrofilica, eosinofilica o basofílica son características de este proceso de maduración.

Desde el punto de vista morfológico, en la médula ósea podemos distinguir por orden de maduración creciente: los *mieloblastos,* los *promielocitos,* los *mielocitos,* los *metamielocitos* y los *polinucleares.*

Mieloblasto. Célula de tamaño variable, con alta relación n/c y granulación escasa o inexistente (para algunos autores la presencia de gránulos marca precisamente la aparición de la fase siguiente).

Promielocito. Célula de tamaño grande, mayor que sus sucesoras, y con abundante granulación primaria (azurófila).

Mielocito. Es la última célula que aún presenta capacidad de división. Es una célula más pequeña, con menor núcleo, y en la que ya encontramos granulaciones secundarias. Es en esta fase donde empiezan a diferenciarse los precursores neutrófilos, eosinófilos o basófilos.

Metamielocito. A partir de este estadio el núcleo se segmenta, mostrándose de forma arriñonada.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Célula en banda o cayado. Solo observable para el tipo celular de los neutrófilos. El núcleo adopta la forma que da nombre al estadio. La relación n/c es pequeña, siendo la primera célula que observamos en la sangre en condiciones fisiológicas normales (es decir, siempre que no se presente alguna patología, que haga que se liberen células inmaduras).

Polinuclear o célula madura. El núcleo presenta (por lo general) la típica segmentación en 2 ó 5 lóbulos y el citoplasma la granulación característica de cada tipo celular (gránulos ausentes o de color violeta para los neutrófilos, rojo brillante en el caso de los eosinófilos, y negro azulado en los basófilos).

La duración de la granulopoyesis neutrófila no se conoce con certeza, pero se supone que es aproximadamente 10 días. Los granulocitos pueden permanecer en la médula, ya maduros, durante 72 horas. La eosinopoyesis es más corta que la granulopoyesis neutrófila (entre 3 y 6 días).

En el caso de las aves, la granulopoyesis se lleva a cabo en los espacios extravasculares de la médula ósea. Los granulocitos pasan en su desarrollo por una serie de estadios denominados: *metagranuloblastos, promielocitos, mesomielocitos, metamielocitos* y finalmente *granulocitos maduros.* Los gránulos específicos de los distintos tipos celulares aparecen en el estadio de mesomielocito, siendo observables tanto al microscopio electrónico como al óptico. El proceso de maduración culmina en el interior del torrente circulatorio, ya que muchas células migran al mismo en el estadio de metamielocito, atravesando para ello las paredes de los capilares sanguíneos.

Monocitos

Los precursores son el *monoblasto* y el *promonocito,* difíciles de diferenciar, respectivamente, de los *promielocitos* y *mielocitos*. Su citoplasma es azul grisáceo, con gránulos azurófilos más finos que los que se encuentran en los granulocitos. El tiempo de permanencia de las células de la serie monocítica en la médula ósea es breve, aproximadamente 60 horas. En las aves aparecen durante el desarrollo los mismos estadios que los referidos en los mamíferos.

INFLAMACIÓN

La inflamación es la respuesta de los tejidos y del organismo cuando se ven dañados por agentes diversos (microorganismos, partículas, etc.). Es un mecanismo eminentemente protector, ya que la serie de acontecimientos que tienen lugar durante la misma permiten dirigir los elementos del sistema inmunitario hacia el foco donde se presenta la infección, siendo siempre esta reacción orgánica proporcional al grado de lesión tisular.

Se caracteriza por una serie de acontecimientos fisiológicos: 1) un mayor aporte sanguíneo al área dañada, asociada a hipertermia de la zona; 2) aumento de la permeabilidad de los capilares por retracción del endotelio, lo que permite la salida de líquidos de los vasos sanguíneos, y el edema debido a la producción de mediadores vasoactivos; 3) migración de un gran número de granulocitos, monocitos y linfocitos desde los capilares al tejido adyacente, donde las células serán atraídas por factores quimiotácticos hacia donde reside la lesión tisular (figura 19.5). Todos estos mecanismos internos de defensa se manifiestan externamente por calor, hinchazón, rubor, dolor y función alterada (que ya se patentizan pocas horas después de iniciado el proceso inflamatorio).

La salida de líquidos desde el torrente circulatorio hacia los tejidos activa diferentes sistemas enzimáticos, entre ellos el sistema de complemento y el sistema de coagulación. El sistema de complemento está formado por un grupo de aproximadamente veinte proteínas séricas, cuya misión global es controlar la inflamación. Su activación se produce mediante la acción secuencial de cada componente sobre los otros o sobre otros elementos del sistema inmunitario, y tiene como resultado la generación de diferentes péptidos que poseen efectos diversos. Así, concretamente uno de ellos, el C5a, es un potente mediador que activa los neutrófilos durante el proceso inflamatorio. El sistema de coagulación, que se activa a partir del factor Hageman (el primero de una cascada enzimática), provocará finalmente, tras una serie de reacciones, la aparición de trombina. Esta actúa sobre el fibrinógeno del plasma produciendo filamentos insolubles de fibrina, los cuales tabicarán los tejidos y capilares inflamados impidiendo de este modo la diseminación de la infección.

La acción fagocitaria con objeto de destruir los microorganismos extraños se inicia mediante los macrófagos tisulares que, *in situ* o convertidos de nuevo en células móviles, constituyen la primera línea de defensa. Ellos secretan principalmente 3 citoquinas, la IL-1, la interleucina 6 (IL-6) y el TNFα, pero segregando también factores estimuladores de la leucopoyesis.

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que induce la proliferación del progenitor hematopoyético

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

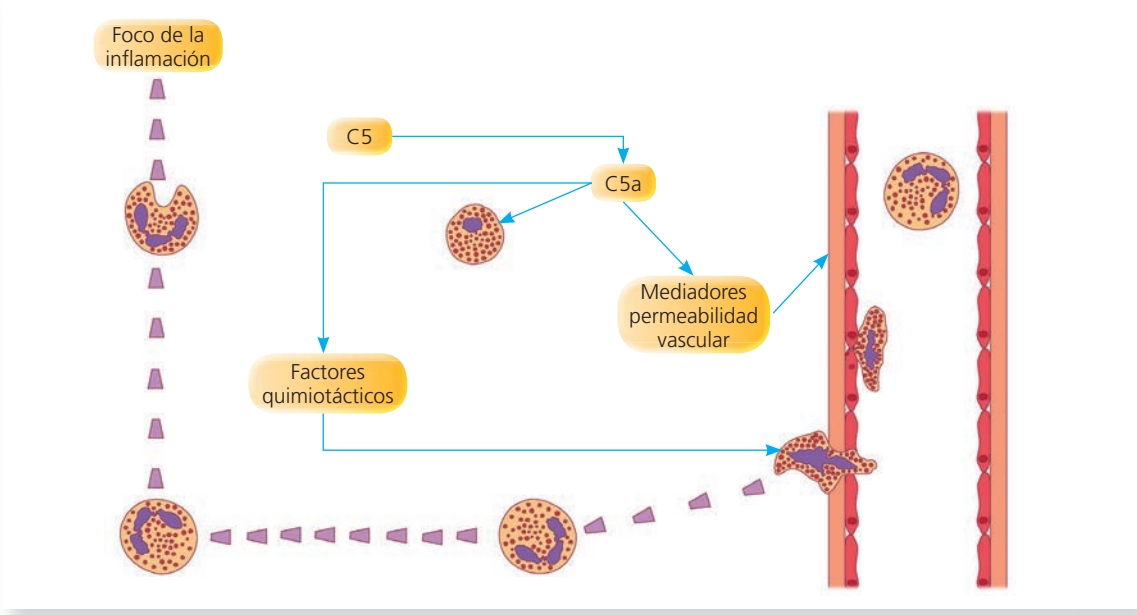


Figura 19.5 Reacción inflamatoria iniciada por un foco de infección. El C5a, un fragmento de uno de los componentes del complemento, tiene efectos sobre los mastocitos, la dilatación capilar y la atracción quimiotáctica de los neutrófilos, los cuales atraviesan la pared del vaso sanguíneo por diapédesis. Una vez fuera del mismo, estos se dirigen a favor de un gradiente de concentración hacia el lugar de la infección con la finalidad de "combatirla".

pluripotencial y la producción por parte de los linfocitos B de inmunoglobulinas, siendo instigadora de la fase aguda de la respuesta inflamatoria. El TNFα deriva básicamente de los monocitos y los macrófagos activados, impulsando su propia síntesis junto con la IL-1, IL-6, CSF-M y CSF-G. Es un mediador de muchas funciones inflamatorias e inmunitarias, y regula la proliferación de distintos tipos celulares.

La IL-1 es una citoquina proinflamatoria, ya que induce la transcripción génica de la ciclooxigenasa 2 (COX2) y la isoforma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), ambas conducentes al desarrollo de la respuesta inflamatoria. Además, permite que las células del endotelio vascular desarrollen sitios de unión en la superficie de su membrana, aumentando de esta forma la posibilidad de los neutrófilos para adherirse a ellas (proceso de *marginación*). Esta adherencia facilitará la migración quimiotáctica posterior de los neutrófilos hacia el punto de infección en los tejidos. Por ello, varias horas tras el inicio de la lesión tisular, la zona cuenta con un gran número de neutrófilos, los cuales intentan inmediatamente eliminar el material extraño en los tejidos inflamados (figura 19.5).

Tras los neutrófilos, comienzan a acudir al foco de infección los monocitos, que resultan atraídos por los mismos factores que atrajeron a los neutrófilos, además de por otros liberados por los linfocitos. Una vez allí, los monocitos aumentan de tamaño, desarrollan grandes cantidades de lisosomas, etc.; es decir, se transforman en macrófagos, siendo al cabo de varios días o de semanas las células fagocíticas predominantes en el área infectada (gracias a la gran producción de monocitos por parte de la médula ósea). Los macrófagos de los tejidos no solo eliminarán cualquier bacteria invasora, sino que también fagocitarán y terminarán de destruir las células y los tejidos lesionados, incluyendo a los propios neutrófilos.

Durante el proceso inflamatorio, la médula ósea produce cantidades superiores de granulocitos y monocitos. Este aumento en la producción, que puede llegar a alcanzar hasta 50 veces el valor habitual, está provocado principalmente por el TNFα y la IL-1, que actuarán a su vez sobre los factores estimuladores de colonias (CSF-GF, CSF-G y CSF-M). Los macrófagos no solo liberarán IL-1, sino también fibronectina, que a su vez atraerá a los fibroblastos. Estos comenzarán su proliferación (merced a la acción de la IL-1) y sintetizarán colagenasa, necesaria para reparar cualquier lesión celular. Por tanto, esta combinación de TNF e IL-1, así como el resto de los otros factores, forman un mecanismo de "retroalimentación" que comienza en la inflamación de los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tejidos, continúa con la formación de los leucocitos defensivos y elimina finalmente la causa de la inflamación.

Si la respuesta inflamatoria no tiene éxito, es decir, no se consigue eliminar la sustancia extraña, se puede llegar a un estado de inflamación crónica, en la que se mantiene la presencia de linfocitos y monocitos. La persistencia de estas células inflamatorias puede culminar en el trastorno funcional del tejido (un ejemplo lo tenemos en la hepatitis viral, en la que el virus productor puede persistir en el interior del hígado, llegando incluso a originar una cirrosis).

Los neutrófilos y los macrófagos del territorio inflamado mueren cuando han llevado a cabo un determinado número de fagocitosis. Por ello, en los tejidos inflamados aparece, transcurrido un cierto período de tiempo, una cavidad que contiene tejido necrótico y células fagocíticas, formando una mezcla que recibe el nombre de *pus*. El pus será autolisado gradualmente una vez eliminada la infección, y los productos resultantes absorbidos por los tejidos adyacentes. Al cabo de unos días, los signos de lesión celular desaparecerán.

BIBLIOGRAFÍA

- Bugl, S.; Wirths, S.; Müller, M.R.; Radsak, M. P.; Kopp, H.G. "Current insights into neutrophil homeostasis". *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1266:171-178, 2012.
- Campbell, T.W.; Ellis, C.K.: *Avian and exotic animal hematology and cytology*. Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
- Glatman-Zaretsky, A.; Engiles, J.B.; Hunter, C.A. "Infection-induced changes in hematopoiesis". *Journal of Immunology*. 192(1):27-33, 2014.
- Hopman, R.K.; Di Persio, J.F. "Advances in stem cell mobilization". *Blood Reviews*. 28(1):31-40, 2014.
- Martínez-Silvestre, A.; Lavín, S.; Cuenca, R. "Hematología y citología sanguínea en reptiles". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales* (revista oficial de AVEPA). 31(3):131-141, 2011.
- Mayadas, T.N.; Cullere, X.; Lowell, C.A. "The multifaceted functions of neutrophils". *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*. 9:181-218, 2014.
- Mittal, M.; Siddiqui, M.R.; Tran, K.; Reddy, S.P.; Malik, A.B. "Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury". *Antioxidants & Redox Signaling*. 20(7):1126-1167, 2014.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 20

Linfocitos e inmunidad

Pilar Sánchez Collado

Contenidos:

- **Características generales del sistema inmunitario: mecanismos de la respuesta inmunitaria, respuesta primaria y secundaria.**
- **Antígenos.**
- **Órganos linfoides.**
- **Células linfoides.**
- **Respuesta de los linfocitos T al antígeno. Inmunidad celular: reconocimiento del antígeno, activación de los linfocitos T y mensajeros de la inmunidad.**
- **Respuesta de los linfocitos B al antígeno. Inmunidad humoral.**
- **Inmunoglobulinas: estructura y actividad biológica.**
- **Complemento: vías y consecuencias biológicas de la actividad del complemento.**
- **Tolerancia del sistema de inmunidad adquirida.**
- **Vacunación.**
- **Hipersensibilidad del tipo I. Alergias.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario constituye un elemento esencial para la supervivencia; sin él la muerte por infección resulta inevitable. Las células y moléculas de esta red defensiva se mantienen en continua vigilancia ante los organismos infecciosos y reconocen una variedad casi ilimitada de células y sustancias, distinguiéndolas de las del propio cuerpo.

El término antígeno designa las sustancias que reaccionan específicamente con los anticuerpos o con los receptores celulares y son capaces de estimular la producción de los primeros. Las sustancias que reaccionan con los anticuerpos pero que, por sí mismas, no pueden estimular su producción se denominan haptenos. La capacidad de los antígenos para provocar una reacción inmunitaria define su inmunogenicidad. Por su parte, los anticuerpos son aquellas sustancias cuya producción es provocada por la administración de antígenos o de haptenos unidos a un portador, y que son capaces de ligarse específicamente con este antígeno o hapteno. La especificidad por el antígeno es un aspecto fundamental de las reacciones inmunitarias, de tal forma que después de una segunda estimulación por el mismo antígeno, los anticuerpos o la reacción celular se producen con una intensidad mucho mayor que en la respuesta primaria, mientras que una segunda estimulación por otro antígeno da lugar a una reacción de tipo primario.

El sistema inmunitario puede dividirse, desde el punto de vista funcional, en dos clases: innato y adquirido. La inmunidad innata actúa como una primera línea de defensa frente a los agentes infecciosos, y la mayoría de los agentes patógenos pueden controlarse antes de que produzcan una infección declarada. Además de las barreras naturales cutáneas y mucosas y sus secreciones en la inmunidad innata, existen otros mecanismos de actuación como la fagocitosis, la citotoxicidad por células *natural killer* o NK y el proceso inflamatorio en el cual intervienen los neutrófilos y diferentes sustancias químicas. Si estas primeras defensas quedan superadas, se activa el sistema inmunitario adquirido y se elabora una reacción específica para cada agente extraño, que normalmente sirve para erradicarlo. Las dos características, pues, del sistema inmunitario adquirido son la especificidad y la memoria.

La inmunidad adquirida, además, puede ser de varios tipos, de tal manera que un determinado antígeno puede dar lugar simultáneamente a varios tipos de respuestas inmunitarias.

Esquemáticamente, la inmunidad humoral está mediada por moléculas específicas para el antígeno, los anticuerpos, producidos lejos del lugar donde actúan. Por su parte, la inmunidad celular está medida por células que, específicamente sensibilizadas, se acumulan en el tejido implicado en la reacción local, generando mediadores farmacológicamente activos inespecíficos para el antígeno. Más adelante veremos que a esta división en inmunidad humoral y celular se superpone otra paralela entre linfocitos B y T.

Mecanismos de la respuesta inmunitaria

Cuando un antígeno exógeno penetra en el organismo, es primero atrapado y procesado, de manera que pueda reconocerse que es extraño. Hecho este reconocimiento, la información se lleva hasta el sistema formador de anticuerpos o hacia el de la respuesta inmunitaria mediada por células. Dichos sistemas responden rápidamente con la producción de anticuerpos o de células específicas capaces de eliminar el antígeno. El sistema inmunitario debe reconocer finalmente este fenómeno, de manera que en una exposición subsiguiente al mismo antígeno su respuesta sea más rápida y eficiente, lo que se logra mediante células que retienen memoria de lo sucedido.

Respuesta primaria y secundaria

Cuando un individuo entra en contacto con un antígeno por primera vez, las células de su sistema inmunitario reconocen dicho antígeno y, o bien producen una reacción inmunitaria, o bien se hacen tolerantes a él, según las circunstancias presentes. La reacción inmunitaria puede adoptar la forma de inmunidad mediada por células o implicar la producción de anticuerpos dirigidos contra el antígeno.

El tipo de reacción dependerá del modo en cómo se presente el antígeno a los linfocitos, y muchas reacciones inmunitarias muestran ambas clases de respuesta. En el segundo y subsiguientes contactos con el antígeno, el tipo de respuesta depende en gran parte del resultado de la primera estimulación antigénica, pero en general la respuesta es diferente ya que se produce con más rapidez, los anticuerpos alcanzan cifras mucho más altas y se prolonga por mucho más tiempo. Esta respuesta secundaria es específica, ya que solamente puede producirse por la acción de un antígeno idéntico al que se administró primero.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las respuestas consecutivas a los contactos antigénicos difieren, por tanto, en cuatro aspectos principales:

- **Evolución cronológica:** la respuesta secundaria tiene una fase de latencia (en la cual no se detectan anticuerpos) más corta que en la respuesta primaria; y una fase de descenso (en la que los anticuerpos son eliminados o catabolizados) más prolongada.
- **Título de anticuerpos:** el nivel de anticuerpos durante la fase de meseta (estable) es mucho más alto en la respuesta secundaria, generalmente diez veces superior e incluso mayor al nivel alcanzado en la fase de meseta de la respuesta primaria.
- **Clase de anticuerpos:** en la respuesta primaria los anticuerpos IgM constituyen una proporción principal, mientras que la respuesta secundaria se compone casi por completo de IgG.
- **Afinidad de los anticuerpos:** es, por lo común, mucho mayor en la respuesta secundaria.

ANTÍGENOS

Existen limitaciones estrictas en la naturaleza de las sustancias, que son capaces de estimular una respuesta inmunitaria. Las dos limitaciones más importantes son:

- **Limitaciones fisicoquímicas:** para ser antigénicas las moléculas deben ser de gran tamaño, estables y químicamente complejas. Las macromoléculas de estructura compleja, como las proteínas, son considerablemente mejores como antígenos que los polímeros simples, grandes pero con subunidades idénticas que se repiten.
  Otra limitación fisicoquímica de la antigenicidad es la capacidad de la molécula de ser degradada. Por ser la respuesta inmunitaria un proceso dirigido por el antígeno, se deduce que si las moléculas se destruyen con mucha rapidez en el organismo serán insuficientes las cantidades disponibles para estimular las células sensibles a los antígenos. Inversamente, los polímeros orgánicos de gran tamaño no son antigénicos, porque al ser inertes desde el punto de vista metabólico no pueden degradarse y procesarse por los macrófagos hasta llevarlos a una forma adecuada para el inicio de la respuesta inmunitaria.
- **Carácter extraño:** las células sensibles a los antígenos no responden a las sustancias que no sean reconocidas como extrañas. Estas sustancias o macromoléculas tienen zonas de su superficie contra las cuales tiende a orientarse la respuesta inmunitaria y en las que se fijan los anticuerpos. Estas regiones se llaman ep*í*topos o determinantes antig*é*nicos. Se puede precisar más la definición de carácter extraño y llamar así al reconocimiento de aquellos epítopos que no se identifican como propios. Cuando los animales encuentran una molécula grande compleja y antigénica, como una proteína, fabrican anticuerpos solamente contra los epítopos, y gran parte de la estructura de la molécula es, en consecuencia, no antigénica.

Los epítopos difieren en el tipo de respuesta inmunitaria que estimulan. Algunos estimulan la formación de anticuerpos, otros la respuesta inmunitaria de tipo celular y algunos provocan tolerancia activando las células que suprimen la respuesta inmunitaria. En consecuencia, la respuesta que estimula una molécula de gran tamaño es una mezcla compleja de respuestas y el resultado final depende de la naturaleza de todos los epítopos de la superficie de la molécula.

En general, las proteínas son los mejores antígenos debido a su tamaño y a su complejidad estructural. Los polisacáridos son peores antígenos simplemente porque suelen ser móviles desde el punto de vista estructural, y contienen solo un pequeño número de diferentes tipos de subunidades de monosacáridos. Los lípidos, al igual que los polisacáridos, son malos antígenos debido a su relativa simplicidad; sin embargo, si están unidos a proteínas o polisacáridos pueden ser muy antigénicos. Los ácidos, como el ADN o el ARN, son relativamente pobres como antígenos, porque son muy simples y flexibles y se degradan con mucha rapidez.

ÓRGANOS LINFOIDES

En las etapas tempranas de la vida fetal, las células madre linfoideas comienzan a producirse en el peritoneo primitivo y después en el hígado fetal y en el saco vitelino. En fetos de etapas más avanzadas y en animales adultos la médula ósea es la fuente más importante de células linfoides.

Los linfocitos producidos en la médula ósea pasan posteriormente a los órganos denominados linfoides primarios, cuya función es regular la producción y diferenciación de los linfocitos. Entre ellos están:

- El timo: es fuente de gran parte de los linfocitos circulantes en la sangre. Estos linfocitos que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

maduran en el timo se denominan linfocitos T. También funciona como glándula endocrina, pues sus células epiteliales secretan varias hormonas, como timocina, factor humoral tímico, timopoyetina, timoestimulina e interleucina 1, que inducen la maduración de las células T inmaduras e intensifican muchas funciones de las mismas, como la citotoxicidad y la actividad cooperadora.

- La bolsa de Fabricio, que se encuentra en las aves pero no en los mamíferos y sirve de lugar de maduración y diferenciación de las células del sistema productor de anticuerpos o linfocitos B. En los mamíferos, las células B se diferencian en la médula ósea adulta.

Los órganos **linfoides primarios** son los principales lugares de linfopoyesis. En ellos, los linfocitos se diferencian desde las células primordiales linfoides hasta células efectoras funcionales a través de un proceso de proliferación y maduración. Los precursores de los linfocitos maduros adquieren la capacidad de reconocer los antígenos mediante la adquisición de un repertorio de receptores antigénicos específicos en su membrana, con el fin de hacer frente a los estímulos antigénicos que el individuo recibe en el transcurso de toda su existencia. Igualmente, aprenden a discriminar entre los antígenos propios, que son tolerados, y los antígenos no propios, que en general no lo son.

En contraste con el timo y la bolsa, existen otros órganos denominados **linfoides secundarios**, que aparecen en etapas tardías de la vida fetal y persisten a lo largo de la vida adulta, y que se encargan de la estimulación antigénica. Entre estos órganos están el bazo, ganglios linfáticos de las vías respiratorias, digestivas y urogenitales, médula ósea y tejido linfoide asociado a las mucosas, como las amígdalas y las placas de Peyer del intestino. El tejido linfoide secundario crea el medio ambiente en el que los linfocitos pueden interaccionar entre sí y con los antígenos, y diseminar la respuesta inmunitaria una vez generada.

CÉLULAS LINFOIDES

Al observar la respuesta inmunitaria es evidente que ciertas células reconocen los antígenos como exógenos y responden luego a los epítopos específicos de dichos antígenos. La respuesta de estas células lleva a la producción tanto de anticuerpos como de células que participan en las respuestas de inmunidad celular.

En la actualidad se acepta que existen dos poblaciones de células sensibles a los antígenos: los linfocitos B, que por último evolucionan hasta convertirse en células plasmáticas y producen anticuerpos; y los linfocitos T, mediadores de la respuesta inmunitaria celular. La unión de los antígenos a los receptores presentes en dichas células les hace proliferar y este es el acontecimiento inicial en las respuestas inmunitarias.

Como se recoge en la tabla 20.1, las proporciones relativas de linfocitos T y B y células nulas o neutras en la sangre periférica de los animales domésticos son similares a las encontradas en el hombre.

Determinadas células están especializadas en la presentación del antígeno a estos linfocitos (CPA). El reconocimiento del antígeno provoca enseguida, en los órganos especializados, la proliferación de los linfocitos que, al cabo de unos días, se transforman en las células productoras de anticuerpos, en el caso de los linfocitos B, y en células T reguladoras y efectoras antiinfecciosas, en el caso de los linfocitos T. Asimismo, estas dos clases de células dan lugar a células de memoria que, como su nombre indica, guardarán el recuerdo del antígeno y serán capaces, en el caso de una infección ulterior del mismo agente patógeno, de intervenir mucho más rápidamente para fabricar anticuerpos y células T efectoras.

Además, existe en animales normales una población de células asesinas naturales (NK), rama periférica del sistema inmunitario, que matan espontáneamente células infectadas por virus y células tumorales, sin interactuar de forma directa con los linfocitos ni reconocer antígenos. La presencia de un virus invasor suele desencadenar una compleja interacción entre esos elementos celulares. En primer lugar, las células infectadas por el virus

Tabla 20.1 Porcentaje de linfocitos presentes en sangre periférica, en animales domésticos y en el hombre. Los restantes linfocitos no son ni T ni B típico.

Especie	Linfocitos T (%)	Linfocitos B (%)
Ovino	25-80	15-35
Cerdo	45-57	26-38
Bovino	40-70	20-40
Perro	70	23-30
Gato	50	30-40
Caballo	38-66	20
Pollo	45	30
Hombre	65-75	16-28

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

secretan ciertas proteínas, denominadas interferones, que estimulan la primera línea de defensa contra la infección: las células asesinas naturales. Su actividad aumenta hasta alcanzar un máximo al cabo de 1 día o 2 tras la infección. Entran en acción después los macrófagos, que engloban y degradan el virus y, con ello, ponen en funcionamiento la respuesta de las células T. La regulación de la activación de esta clase linfocitaria está determinada fundamentalmente por diferentes linfocinas y monocinas.

RESPUESTA DE LOS LINFOCITOS T AL ANTÍGENO. INMUNIDAD CELULAR

En contraste con los linfocitos B productores de anticuerpos, los linfocitos T cumplen muchas funciones diferentes: son esenciales en la protección contra las bacterias intracelulares, contra los virus y las células infectadas por ellos, contra los injertos de tejido exógeno y contra células tumorales; son mediadores de una respuesta inflamatoria característica; algunos actúan como efectores en las respuestas de inmunidad mediada por células produciendo linfoquinas, otros son capaces de destruir de manera directa las células extrañas o anormales, y la acción de algunos de ellos hace aumentar la respuesta de otros linfocitos B o T frente a los antígenos. Pero todos los linfocitos T poseen la propiedad común de haber sido procesados en el timo durante su proceso de maduración.

Los linfocitos T son complejos en lo que se refiere a su clasificación y función. En el momento de su maduración, los linfocitos T adquieren marcadores de superficie importantes que les van a proporcionar sus características específicas, tales como los receptores de los linfocitos T (TCR) o los marcadores CD4 y CD8, que son esenciales para su activación y maduración y que en este proceso pueden perder alguno de los marcadores, dando lugar a diferentes tipo de linfocitos T.

Se conocen tres subpoblaciones de células T, todas ellas de aspecto idéntico pero de función diversa. Los linfocitos T citotóxicos (CD4-/CD8+), que poseen perforinas y linfotoxinas y que matan directamente a sus células diana; linfocitos T colaboradores (CD4+/CD8-), que secretan proteínas denominadas citoquinas que estimulan a otros componentes del sistema inmunitario, y finalmente linfocitos T supresores, que disminuyen la actividad de la respuesta inmunitaria.

Dentro de los linfocitos T colaboradores se pueden distinguir tres tipos (1, 2 y 17), dependiendo de las citoquinas que secreten (figura 20.1). Los linfocitos T colaboradores 1 (Th-1) se forman por el estímulo de la IL-12 producida por las células presentadoras de antígenos. Estos Th-1 producen IL-2 y factor de necrosis tumoral beta (TNF-β). Los linfocitos T colaboradores 2 (Th-2) se forman, al igual que los anteriores, bajo la influencia de citoquinas

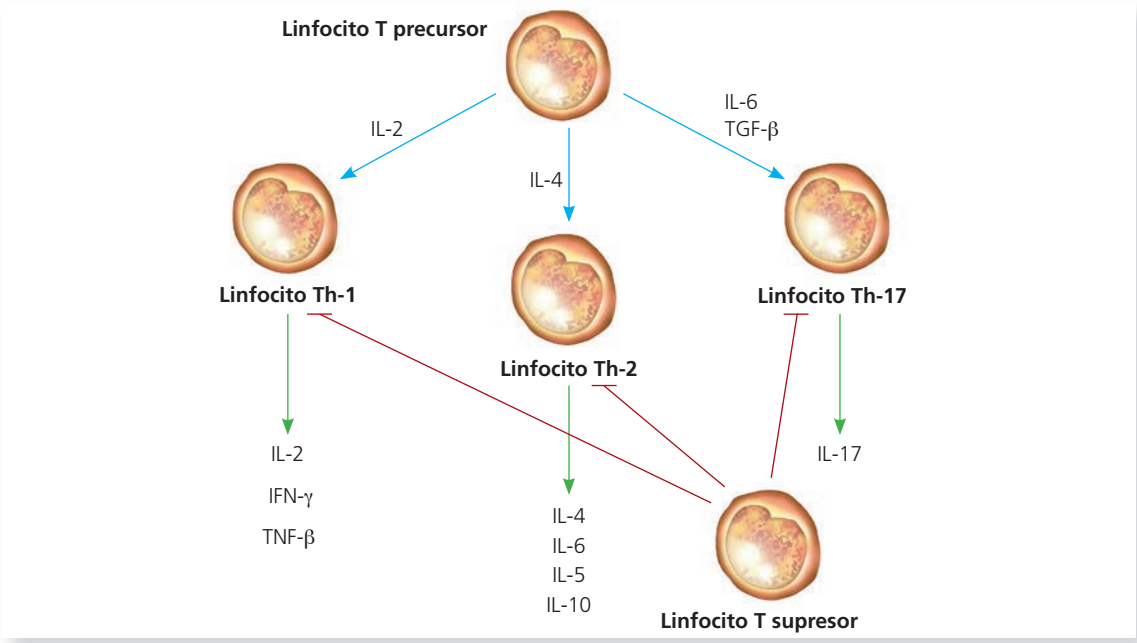


Figura 20.1 Diferenciación de los linfocitos T.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(en este caso de IL-4) y ellos secretan IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10. Finalmente, la activación por IL-6 y TGF-B induce la formación de los Th-17 que secreta la IL-17, uno de los mediadores proinflamatorio más importante.

Reconocimiento del antígeno

Los linfocitos T no pueden reconocer a los antígenos libres en circulación por la sangre o la linfa, y solamente pueden responder al antígeno, mediante receptores antígeno-específicos (TCR), si está situado en la superficie de otras células, que pueden ser células especializadas presentadoras del antígeno, capaces de estimular la división de las células T, o bien cualquier célula infectada por virus, que se convierte entonces en diana. Los receptores antígeno-específico de las células T se expresan exclusivamente como proteínas de membrana superficial de los linfocitos T. La gran mayoría de los antígenos requieren algún tipo de procesamiento interno antes de que puedan ser presentados a las células T en una forma inmunogénica. Si bien tradicionalmente se ha considerado a los macrófagos como las células más importantes que presentan a los antígenos, resulta claro que hay otros tipos de células que tienen también esta capacidad: linfocitos B, células endoteliales, células dendríticas del bazo y células de Langerhans (que son células de la piel capaces de emigrar hacia los ganglios llevando consigo muestras del antígeno). Estas células se unen a los antígenos por medio de receptores, luego los ingieren y procesan, y "presentan" las partículas antigénicas resultantes. Es decir, normalmente los antígenos que reconocen las células T se hallan degradados o procesados de algún modo, por lo que el determinante que reconocen los receptores antigénicos de dichas células es tan solo un fragmento pequeño del antígeno original.

La sustancia antigénica debe exhibirse, además, en conjunción con proteínas propias de la célula del hospedador; en concreto, con alguna de las moléculas codificadas por los segmentos de ADN que constituyen el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Las moléculas de este sistema son glucoproteínas extremadamente polimórficas, presentes en la membrana citoplasmática de células con núcleo que están implicadas en el reconocimiento y activación de los componentes celulares del sistema inmunitario. Se han identificado tres clases de proteínas MHC: de clase I, II y III. Las moléculas de la clase I se encuentran en la inmensa mayoría de las células, mientras que las proteínas de la clase II aparecen solamente en aquellas que forman parte de la respuesta inmunitaria, como los linfocitos B, los macrófagos y las células epiteliales especializadas. Algunas de estas células presentadoras del antígeno expresan los antígenos MHC de forma natural, como las células dendríticas, pero existen otras, como monocitos, macrófagos y células endoteliales, que requieren la presencia de señales inductoras como el interferón gamma, que activa los macrófagos y facilita su capacidad para tomar y procesar antígenos.

Para que llegue a producirse la respuesta inmunitaria, el receptor para el antígeno (TCR), que se encuentra sobre la superficie de una célula T, debe reconocer simultáneamente el antígeno y la proteína MHC específica que le presenta la célula encargada de ello, por ejemplo, un macrófago. El requerimiento de un doble estímulo se denomina restricción MHC, pues además cada tipo de linfocito reconoce una clase de proteínas MHC. Los linfocitos T citotóxicos responden al antígeno cuando está asociado a las proteínas de clase I y muy raramente cuando lo está con las de clase II. Los linfocitos T colaboradores no reconocen a este si no está asociado a las proteínas de histocompatibilidad de la clase II.

Tras el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T, este desempeña la función que corresponda a su subclase. Solamente una clase de célula T defienden al organismo de una manera activa: las células T citotóxicas, que destruyen las células infectadas, foráneas o malignas, provocando su lisis. La otra clase de células T modula la respuesta inmunitaria secretando diferentes proteínas mensajeras o linfocinas.

Así pues, los linfocitos T forman 3 subgrupos en lo que se refiere a su función; en lo referente a los marcadores bioquímicos de membrana –como se ha comentado con anterioridad– se distinguen, sin embargo, dos clases principales: las células que expresan un marcador superficial CD4, que desempeñan el papel de colaboradores y reconocen el antígeno en asociación con las moléculas MHC de la clase II, y las que expresan el marcador antigénico CD8 en su superficie, con funciones supresoras y citotóxicas, que reconocen el antígeno asociado a las moléculas de clase I. No obstante, esta diferenciación no tiene carácter absoluto, ya que existen células citotóxicas que expresan CD4 y reconocen el antígeno unido a la clase II.

Activación de linfocitos T

La mayoría de los linfocitos T se encuentran en fase de reposo mientras no encuentren un antígeno activador. Sin embargo, al encontrarlo, los linfocitos con receptores apropiados se activan, adquieren

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nuevos receptores, aumentan de tamaño y se hacen metabólicamente más activos. La activación de los linfocitos T conlleva un conjunto de modificaciones bioquímicas en la célula cuyo resultado es la síntesis de una serie de proteínas, entre las que destacan las distintas linfocinas y monocinas, y diversas moléculas de superficie, entre las que se incluyen los receptores para estas diferentes proteínas.

En un primer momento, las células presentadoras del antígeno, además de procesarlo, producen moléculas que intervienen en la activación de los linfocitos, en especial de las células T. La más conocida de estas moléculas es la interleucina-1 (IL-1) (figura 20.2). Tanto los linfocitos T como los B poseen en reposo receptores para la IL-I. La ocupación de estos receptores y la activación de los específicos del antígeno conducen a la inducción del linfocito.

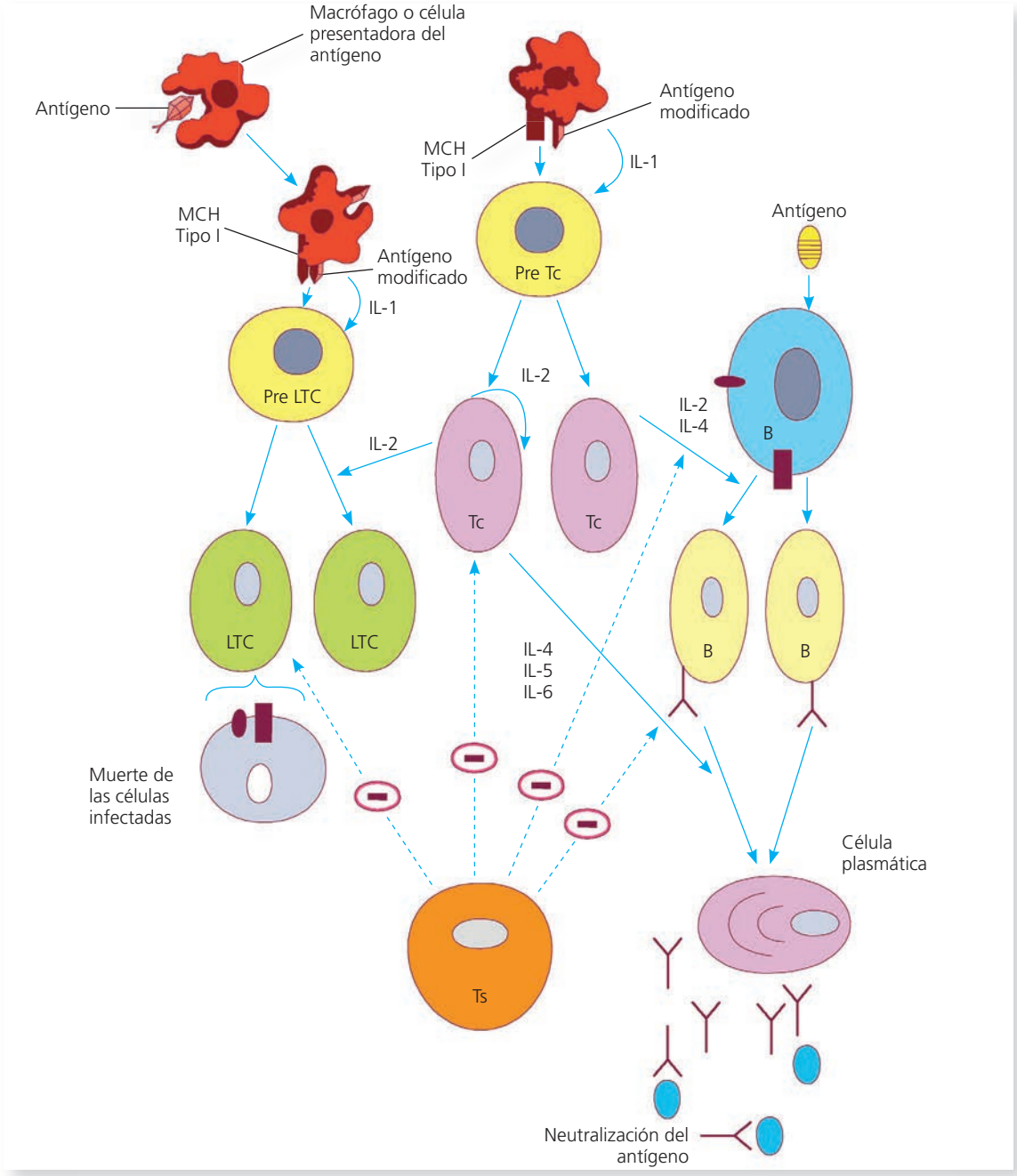


Figura 20.2 Cascada de activación de los linfocitos. LTC: linfocitos T citotóxicos; Tc: linfocitos T colaboradores; B: linfocitos B; Ts: linfocitos T supresores; IL: interleucina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las células T expresan entonces receptores para otra molécula, la interleucina-2 o factor de crecimiento de las células T, y comienzan a producirla ellos mismos.

La activación de las células T colaboradoras marca el inicio de la respuesta inmunitaria efectiva. Esta activación consiste en la adquisición de receptores para la IL-2, en el incremento del número de receptores para la IL-1 y de proteínas MHC de la clase II. La extensión de este proceso reflejará los efectos combinados de la concentración de la IL-2 secretada, la duración de la misma y la densidad de los receptores para IL-2 expresados en la superficie de los linfocitos T activados. Sin su influencia, ejercida a través de diferentes linfocinas, no funcionarían las células citotóxicas ni las supresoras. Tras la acción de las diversas linfocinas, el resultado final de este proceso es la proliferación y expansión del correspondiente clon de linfocitos T colaboradores, productores de nuevas linfocinas, que a su vez regulan la proliferación y diferenciación de las células B, NK y T citotóxicas.

Es importante distinguir en la respuesta inmunitaria mediada por células entre los papeles respectivos de estas células T colaboradoras, que controlan y modulan el desarrollo de las respuestas inmunitarias, y de las células T citotóxicas o células efectoras. La activación de los linfocitos T citotóxicos (figura 20.2), tras contactar con el antígeno y en presencia de moléculas MHC de clase 1, produce una serie de modificaciones metabólicas que determinan que en la membrana citoplasmática de estos linfocitos se manifiesten los receptores de la IL-2 y de otras linfocinas y monocinas. De esta forma, la célula T citotóxica adquiere la capacidad de respuesta a las diferentes proteínas secretadas al medio extracelular tanto por el linfocito T colaborador, como por el macrófago previamente activado. En este proceso los linfocitos T citotóxicos específicamente activados también desarrollan su capacidad lítica, por la que son capaces de unirse a la célula que exprese el antígeno correspondiente y producir su muerte.

En el desarrollo de la citotoxicidad mediada por estos linfocitos T citotóxicos (figura 20.3), al igual que las células NK, se pueden identificar tres fases diferentes, que incluyen el reconocimiento y adhesión a la célula diana, la programación de esta para la lisis y el estadio posterior de muerte, independiente de la célula efectora. El primer requisito, en el caso de los linfocitos citotóxicos, es el contacto físico entre estos y la célula diana, que debe estar recubierta por anticuerpos de la clase adecuada. Tras esta interacción celular, se producen una serie de cambios estructurales que conducen a la secreción al medio del contenido intravesicular de estos

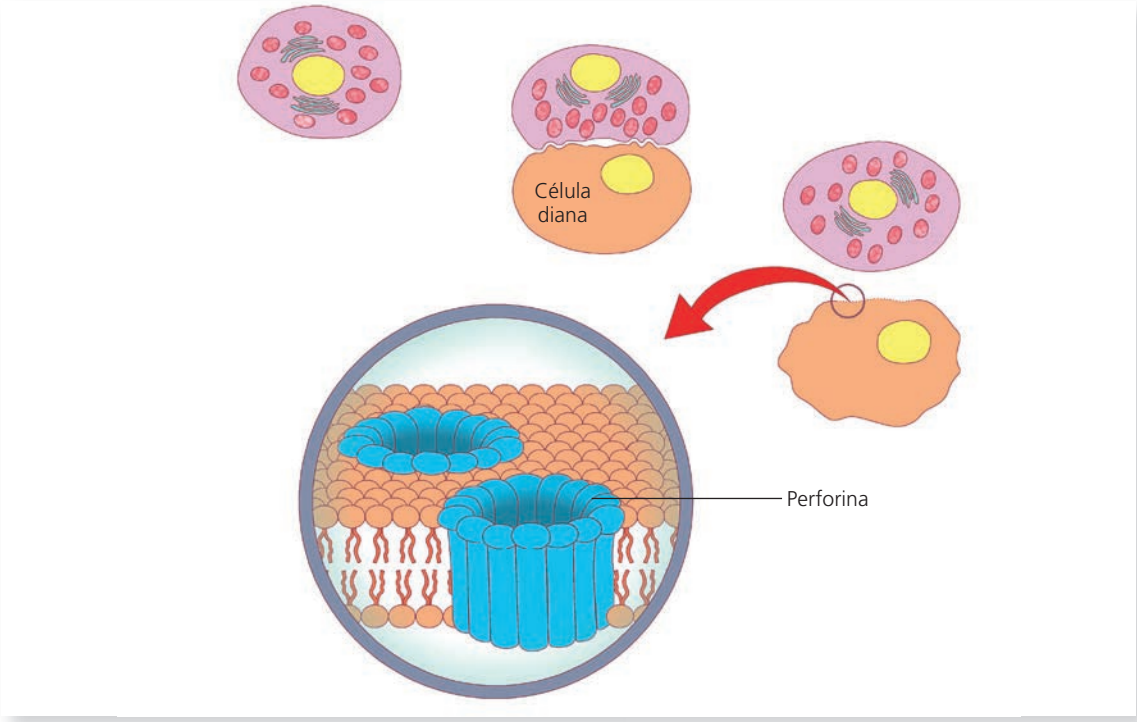


Figura 20.3 Etapas del proceso lítico originado por los linfocitos T citotóxicos y de las células NK.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

linfocitos. Estos gránulos poseen perforina, una proteína monomérica formadora de poros que se halla igualmente relacionada con el componente lítico del complemento. En presencia de calcio, los monómeros de perforina se unen a la membrana de la célula diana y se polimerizan para formar unos conductos transmembrana (figura 20.3). La célula citotóxica sobrevive y puede continuar destruyendo otras células diana.

Finalmente, los linfocitos T supresores reprimen la respuesta inmunitaria de las células B y T, determinando el cese de la acción inmunitaria defensiva. Estas células inhiben la respuesta inmunitaria al liberar factores supresores solubles, de los cuales se han descrito al menos quince; algunos actúan de forma directa sobre los linfocitos B o T sensibles a los antígenos y otros lo hacen sobre las células T colaboradoras.

Mensajeros de la inmunidad

El estado funcional de los linfocitos y de las células accesorias se regula por una serie de mensajeros químicos. Estos, denominados de forma genérica citoquinas, proporcionan a las células inmunocompetentes, capaces ya de reconocer el antígeno, las señales necesarias para su diferenciación en células maduras activas, citotóxicas o productoras de anticuerpos. Algunas de estas células inmuno-competentes producen estos mensajeros químicos y otras integran las señales que contienen. En general, las citoquinas son polipéptidos, glucosilados o no, que ejercen efectos sobre la mayoría o quizá la totalidad de los sistemas orgánicos y que deben considerarse parte de una respuesta coordinada frente a un estímulo antigénico, regulando la proliferación y diferenciación de las células del sistema inmunitario. Las interleucinas son una subclase que son producidas por los leucocitos que se liberan tras el proceso de activación de monocitos y linfocitos, y actuando sobre receptores de membrana dan lugar a la blastogénesis y/o producción de células efectoras.

Actualmente se conocen al menos 36 interleucinas diferentes, la mayoría producida por los linfocitos T colaboradores que estimulan la diferenciación de los linfocitos T, los B y otras células hematopoyéticas.

La mejor conocida de estas linfocinas es la interleucina-2 o factor de crecimiento de los linfocitos T. La IL-2 es una pequeña proteína producida por los linfocitos T colaboradores que presenta propiedades parecidas en el hombre, mono, cerdo, rata y ratón. Su acción también se concreta a las células del sistema inmunitario, provocando la proliferación de los linfocitos que poseen en su superficie el receptor apropiado capaz de enlazar la molécula de IL-2, principalmente linfocitos T colaboradores y células NK. Normalmente, los linfocitos en reposo tienen pocos o ningún receptor en su superficie, mientras que los activados por una agresión antigénica expresan 10.000 receptores cada uno aproximadamente. El enlace de la IL-2 con su receptor desencadena, en la cara interna de la membrana celular, una cascada de reacciones enzimáticas que inducen la proliferación celular. Durante las divisiones sucesivas, el número de receptores presentes en la superficie de los linfocitos disminuye progresivamente; por consiguiente, la proliferación linfocitaria es frenada y después se detiene, incluso en presencia de IL-2. Solamente una reactivación de los linfocitos por el antígeno es capaz de hacerles expresar de nuevo el receptor y relanzar su proliferación.

La interleucina-1 (IL-1) constituye una familia de moléculas identificadas principalmente en monocitos y macrófagos. Su papel inmunitario, el primero que fue identificado, es estimular los linfocitos T colaboradores activados por un antígeno y desencadenar la producción de la IL-2 en estas células. Por tanto, las IL-1 ocupan un lugar esencial y muy precoz en la respuesta inmunitaria que no solo precede y dirige la producción de la IL-2, sino que también regula la activación. Por otra parte, las IL-1 poseen numerosas actividades no inmunitarias similares a las del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α): contribuyen especialmente a los fenómenos de la inflamación, la fiebre, la actividad muscular, la degradación del cartílago, la síntesis hepática de las proteínas de la fase aguda de la respuesta inflamatoria, etc.

Hay otros mensajeros de la inmunidad que actúan sobre los linfocitos B, los cuales tienen como destino diferenciarse en plasmocitos secretores de anticuerpos. Son al menos tres las etapas sucesivas y necesarias por las que debe pasar un pequeño linfocito B en reposo para dar lugar a un plasmocito funcional que segregue anticuerpos: la activación (tras el contacto con el antígeno), la proliferación y, finalmente, la diferenciación en células secretoras. En cada una de estas etapas intervienen distintas interleucinas sobre los linfocitos B. La interleucina-4 (IL-4), también producida por los linfocitos T colaboradores, actúa sobre los linfocitos B en reposo, regulando su proliferación y diferenciación, así como estimula la secreción de IgE. La interleucina-5 (IL-5), producida exclusivamente por linfocitos T, regula la diferenciación de los linfocitos B y posee también una potente acción sobre la proliferación y maduración de los eosinófilos. La interleucina-6 (IL-6), producida por fibroblastos, células endoteliales y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

linfocitos T, posee una relevante función reguladora sobre la diferenciación de los linfocitos B y actúa sobre los hepatocitos induciendo la síntesis de diferentes proteínas. La interleucina-7 (IL-7) o factor de crecimiento de células pre-B, producida por células de la médula ósea y del timo, provoca la maduración de los linfocitos T y de los timocitos. La interleucina-8 (IL-8) o factor activador de neutrófilos, producida por una amplia variedad de células, ejerce un papel primordial en la iniciación de la respuesta inflamatoria al promover la quimiotaxis y posterior degranulación de neutrófilos, una acción quimiotáctica sobre linfocitos T y liberación de histamina por los basófilos. La interleucina-9 (IL-9) ejerce un estímulo selectivo sobre la proliferación de linfocitos T cooperadores y mastocitos. La interleucina-l0 (IL-l0) estimula la proliferación de células B y T tanto maduras como inmaduras.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) posee la capacidad de inhibir la proliferación y funcionalidad de los linfocitos T y B, actuando de esta forma como una factor inhibidor de la respuesta inmunitaria.

Otro grupo con una importante función en la regulación del sistema inmunitario es el grupo molecular del interferón (IFN). Se trata de una familia del glucoproteínas, sintetizadas por las células en respuesta a la infección viral, a la estimulación inmunitaria o a diversos estimulantes químicos. Se conocen tres clases de interferón, denominados alfa, beta y gamma. El alfa y beta son producidos por leucocitos y fibroblastos, respectivamente, tras la infección por un virus, y el gamma es secretado por los linfocitos T y por las células NK. Pueden regular la función de diferentes células del sistema inmunitario, incluyendo los macrófagos, los linfocitos T y B, y las células NK.

RESPUESTA DE LOS LINFOCITOS B AL ANTÍGENO. INMUNIDAD HUMORAL

El desarrollo y diferenciación de los linfocitos B desde la célula madre precursora hasta la célula plasmática productora de anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) se considera que ocurre en dos fases. La primera etapa, independiente del antígeno, tiene lugar en el tejido linfoide primario (médula ósea) y en ella la célula madre sufre numerosas y repetidas divisiones celulares. En esta fase del desarrollo se produce la expresión de moléculas de IgM, primero en su citoplasma y luego en su superficie, donde quedan empotradas en la membrana celular. En un estadio posterior, el linfocito B inmaduro también sintetiza IgD citoplasmática y de membrana. Así, en el momento en el que alcanza la madurez, la célula B tiene tanto IgM como IgD en su superficie, que sirven de lugares de reconocimiento antigénico. Estos receptores son, por tanto, moléculas de inmunoglobulinas fijas en la membrana celular, ubicadas de manera que aparezcan expuestos sus lugares de unión de antígenos, mientras que sus regiones constantes están ocultas en la membrana celular. En la superficie de cada linfocito B se encuentran de 10^4 a 10^5 moléculas receptoras o inmunoglobulinas de superficie. Además de estos receptores antigénicos, los linfocitos B poseen en su superficie celular receptores de moléculas MHC de clase II y para determinados componentes del sistema del complemento.

La segunda etapa del desarrollo ocurre en los tejidos linfoides secundarios o periféricos, por contacto con el antígeno para el que son sensibles y en presencia de linfocinas secretadas por macrófagos y linfocitos T colaboradores activados. El modo de reconocer el antígeno es completamente diferente en las células B y T, pues los anticuerpos reconocen el antígeno en solución o sobre las superficies celulares, conservando este su morfología original. La unión del antígeno a una inmunoglobulina receptora no es suficiente para desencadenar la respuesta inmunitaria. Los macrófagos deben secretar IL-1, que activará linfocitos T colaboradores, los cuales secretan diferentes interleucinas que provocarán la activación del linfocito B.

El linfocito B activado expresa nuevos antígenos de clase II en su membrana celular, sus receptores de superficie se redisponen, el antígeno unido se introduce al interior del linfocito B o se libera al medio y, finalmente, la célula comienza a dividirse de manera repetida. A medida que ello ocurre, recibe la influencia de otras interleucinas o factores de diferenciación secretadas por los linfocitos T colaboradores, como IL-4, IL-5 e IL-6, que regulan la diferenciación de los linfocitos B activados por el antígeno hacia células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas y que lo reconocen específicamente (figura 20.2). Después de pocos días, la progenie de las células tipo B que respondieron se diferencia de manera gradual en dos poblaciones morfológica y funcionalmente diferentes:

- Las células de una de estas poblaciones adquieren la capacidad de fabricar y secretar grandes cantidades de anticuerpos. Estas células productoras de anticuerpos son las células plasmáticas o plasmocitos. Se distribuyen por todo el organismo, pero se concentran principalmente en la pulpa del bazo, en la médula de los ganglios

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

linfáticos y en la médula ósea. Las células plasmáticas sintetizan hasta 300 moléculas por segundo, y en algunas ocasiones este anticuerpo se acumula en el interior de las células formando vesículas. Sin embargo, en condiciones normales, los anticuerpos son secretados por una pinocitosis invertida poco después de su formación. La especificidad de este anticuerpo es idéntica a la de la inmunoglobulina receptora que existía en el linfocito B original.

- Las células de la segunda población permanecen sin cambios estructurales y funcionan como células de memoria. Estas células viven durante muchos meses o años después de la primera exposición antigénica. En consecuencia, si se suministra a un animal una segunda dosis de antígeno, se encontrarán muchas más células sensibles a él que las producidas por la primera dosis. Así pues, una respuesta inmunitaria secundaria es cuantitativamente mayor que una primaria y, aun cuando los niveles circulantes de anticuerpos hayan descendido hasta alcanzar cifras insignificantes, puede existir una cantidad suficiente de células de memoria como para dar una respuesta acelerada, llamada anamnésica.

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son un grupo de glucoproteínas, de tamaños variados y propiedades diversas, presentes en el plasma y líquidos orgánicos de todos los mamíferos y producidas en grandes cantidades por las células plasmáticas.

La población de los linfocitos B puede considerarse como una gigantesca colección de clones distintos que están en perpetua renovación y tratan, cada uno de modo diferente, la información genética para fabricar anticuerpos. La superficie de cada linfocito está tapizada de millares de moléculas de inmunoglobulinas receptoras idénticas que reconocerán un antígeno determinado. Así, cuando un antígeno penetra en el organismo, sus determinantes antigénicos solo se fijan en los receptores que son sus complementarios. Esto presupone que la formación del conjunto de receptores (y de anticuerpos) es independiente de la presencia de los antígenos: el antígeno únicamente selecciona las decenas o centenares de clones que expresan un receptor de superficie complementario de sus determinantes antigénicos.

Estructura de las moléculas de inmunoglobulinas

En los mamíferos hay cinco clases de inmunoglobulinas (Ig): IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, cuyos efectos van desde la neutralización del antígeno, a la reacción alérgica. Difieren unas de otras en tamaño, carga, composición de aminoácidos y contenido de carbohidratos. Además de las diferencias entre las distintas clases, las inmunoglobulinas de una misma clase son también muy heterogéneas.

En esencia, cada molécula de inmunoglobulina es bifuncional (figura 20.4): una región de la

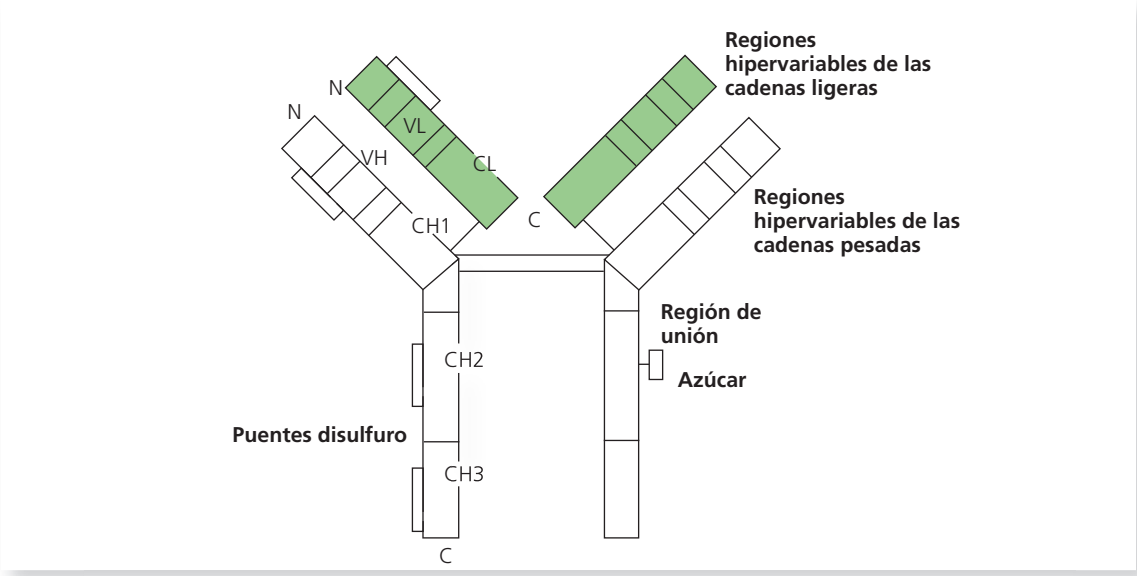


Figura 20.4 Estructura simplificada de la inmunoglobulina G.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

molécula (Fab) interviene en la unión específica con el antígeno, mientras que otra región distinta (Fe) es la responsable de la unión a los tejidos y moléculas del huésped, incluyendo diversas células del sistema inmunitario, células fagocíticas y el primer componente (Clq) del sistema del complemento clásico. Las inmunoglobulinas de todas las especies de vertebrados poseen la misma organización básica, derivada de la asociación de cuatro cadenas proteínicas idénticas dos a dos: dos cadenas (L), cada una de ellas formada por el encadenamiento de 200 aminoácidos, y dos cadenas pesadas (H), formadas por el encadenamiento de unos 450 en la IgG y 570 en la IgM. La mayoría de las inmunoglobulinas son monómeros de esta unidad básica, aunque existen algunas que son polímeros de dos o de cinco unidades básicas unidas por una cadena adicional (cadena J), también sintetizada por las células plasmáticas. Hay dos tipos de cadenas ligeras, denominadas lambda y kappa, que se asocian espontáneamente a las cadenas pesadas, las cuales son propias de cada clase de anticuerpo: cadena mu para la IgM, gamma para las IgG, alfa para las IgA, etc. y que les confieren tanto sus características de clase como funcionales en la defensa del organismo. Estas cadenas están ligadas entre sí por puentes disulfuro, adquiriendo una estructura semejante a una Y.

La clase y subclase de una molécula de inmunoglobulina vienen determinadas por el tipo de cadena pesada. Las cuatro subclases de la IgG humana (IgG1, IgG2, IgG3 Y IgG4) tienen cadenas pesadas llamadas gamma 1, gamma 2, gamma 3 y gamma 4, las cuales difieren solo muy ligeramente unas de otras. Se conocen también subclases de la IgA (1 Y 2), pero no se ha descrito inequívocamente ninguna para IgM, IgD o IgE.

Cada cadena incluye (figura 20.4) una región amino-terminal que varía de un anticuerpo a otro (respectivamente VL y VH) y que incluye una región hipervariable, lugar de fijación a su blanco (el antígeno), y un segmento carboxiterminal que permanece constante en el interior de un tipo de cadena pesada o ligera (respectivamente CL y CH). El conjunto de las distintas combinaciones VL-VH es la base de la diversidad de los anticuerpos. Las regiones hipervariables se encuentran agrupadas al final de los brazos variables y son ciertos residuos de estas regiones los que interactúan específicamente con el antígeno. Las regiones constantes de las cadenas pesadas comprenden de tres a cuatro campos de repliegue independientes, mientras que las regiones de las cadenas ligeras solamente tienen uno. Estos campos van numerados de 1 a 3 o 4 (figura 20.4). En este caso particular, la cadena pesada está constituida en orden por: VH, CH1, CH2 y CH3.

Actividad biológica de las inmunoglobulinas

La IgA, susceptible de ser secretada especialmente en la leche materna, es una inmunoglobulina rica en hidratos de carbono, de estructura convencional. La forma más frecuente es la de dímero, que consta de dos monómeros unidos por una cadena 1. Mientras que en el plasma del hombre es la inmunoglobulina que ocupa el segundo lugar en concentración (tabla 20.2), en el de los animales suele ser un componente de menor importancia. Sin embargo, es la inmunoglobulina de las secreciones externas de los animales no rumiantes. Interviene en la protección de las vías respiratorias, urogenitales, tubo digestivo, glándulas mamarias y ojos, frente a las invasiones microbianas. No activa la cascada del complemento ni actúa como opsonina, pero aglutina las partículas de antígenos y neutraliza los virus. Se cree que la principal acción de IgA consiste en evitar la adherencia de los antígenos a las superficies corporales.

La IgM procede de la asociación de cinco unidades básicas, unidas por una cadena proteica suplementaria, y adquiere una forma estrellada. Es la inmunoglobulina que se produce en una respuesta secundaria, este fenómeno suele enmascararse por la predominancia de la IgG.

Es una inmunoglobulina que activa el complemento, opsoniza y neutraliza el virus invasor.

La IgG es la que se encuentra en mayor concentración en la sangre y, por esta razón, tiene el papel más importante en los mecanismos de defensa mediados por anticuerpos. Puede opsonizar, aglutinar y precipitar los antígenos, pero para activar la cascada del complemento necesita la acumulación de moléculas suficientes, en una configuración correcta, sobre la superficie del antígeno. Las IgG atraviesan la barrera placentaria, garantizando con ello una cierta defensa pasiva del feto contra determinadas infecciones.

La IgE es una inmunoglobulina típica en forma de Y que se encuentra en concentraciones extremadamente bajas en el plasma de muchas especies. No obstante, es de gran importancia ya que es el mediador de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por los mastocitos.

La IgD representa menos del 1 % de las inmunoglobulinas plasmáticas totales (tabla 20.2) y se encuentra principalmente en la membrana de algunos linfocitos B, donde funciona como receptor de antígenos. Se ha demostrado su presencia en el hombre, cerdo, animales de laboratorio y pollo, pero no en otros mamíferos domésticos, aunque es casi seguro que algunos lo posean.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 20.2 Concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas en los animales domésticos y en el hombre.

INMUNOGLOBULINAS (mg/dL)				
Especie	***IgG***	***IgM***	***IgA***	***IgE***
Caballo	1000-1500	100-200	60-350	
Vaca	1000-2700	250-400	10-50	
Oveja	1700-2000	150-250	10-50	--
Cerdo	1700-2900	100-500	50-500	
Perro	1000-2000	70-270	20-150	2,3-42
Pollo	300-700	120-250	30-60	--
Hombre	800-1600	50-200	150-400	0,002-0,05

La función primaria de un anticuerpo es la de unirse al antígeno; sin embargo, dejando aparte los casos en los que ello produce un efecto neutralizante directo (por ejemplo, sobre la penetración de toxinas bacterianas o de los virus en las células), tales interacciones carecerían de importancia si no se pusieran de manifiesto las funciones efectoras secundarias. Cuando las moléculas de anticuerpos forman complejos con los antígenos, sus propiedades son muy diferentes de las de los anticuerpos libres. Por ejemplo, adquieren la capacidad de unirse a los receptores de las células fagocitarias y, en consecuencia, de funcionar como opsoninas. Otra forma de ejercer su actividad biológica las inmunoglobulinas es mediante un efecto ligado a la dosis: un lugar activo sobre una única molécula de inmunoglobulina puede ser por sí mismo insuficiente para iniciar muchas reacciones, pero cuando varias moléculas de anticuerpo se unen estrechamente sobre la superficie de un antígeno, basta este estímulo combinado para que se inicien las reacciones subsiguientes. La activación del sistema del complemento es uno de los mecanismos efectores más importantes de algunas clases de inmunoglobulinas.

COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un grupo de unas 20 proteínas plasmáticas que al ser activadas interaccionan entre sí de forma secuencial, originando una serie de reacciones en cascada con producción de diferentes fragmentos proteicos capaces de ejercer diversos efectos biológicos, entre los que destacan la lisis de membranas celulares, el incremento de la eficacia fagocítica y la inducción de reacción inflamatoria. Muchos de los productos intermedios están presentes en cantidades que constituyen una limitación, y tienen una vida media muy corta o son fáciles de inhibir. Actúa conjuntamente con otros componentes del sistema innato y adquirido; así, por ejemplo, la destrucción de las paredes celulares bacterianas por la lisozima facilita el ataque del sistema del complemento sobre la membrana celular.

Se han descrito tres vías de activación del sistema del complemento: clásica, alternativa y de las lectinas (figura 20.5), que se diferencian tanto en el mecanismo desencadenante de la activación, como en sus componentes iniciales. Finalmente, la denominada vía terminal no es una verdadera reacción en cascada, sino una serie de agregaciones por las cuales se origina un complejo lítico o complejo de ataque a la membrana (MAC) capaz de lesionar las membranas celulares. Los componentes del sistema, que llegan a ser el 10 % de las globulinas del plasma, se designan con números y el prefijo C o mediante letras del alfabeto. Sus pesos moleculares oscilan entre 80.000 daltons, en el caso de la e9, hasta 40.000 daltons para la Clq. Se sintetizan en diversos lugares del organismo: por ejemplo, los subcomponentes de C1 se sintetizan en los macrófagos y fibroblastos; C2, CS, es, H, P, D, B y C4 en los macrófagos; C3, C6 y e9 en el hígado, etc.

Vía clásica

En la activación de la vía clásica (figura 20.5), el proceso se inicia al combinarse un antígeno con el anticuerpo, una molécula de IgM o dos moléculas de IgG cercanas entre sí, con posterior unión de los lugares activos de la inmunoglobulina al primer componente del complemento (C1), y activarlo. Este componente del sistema es un complejo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

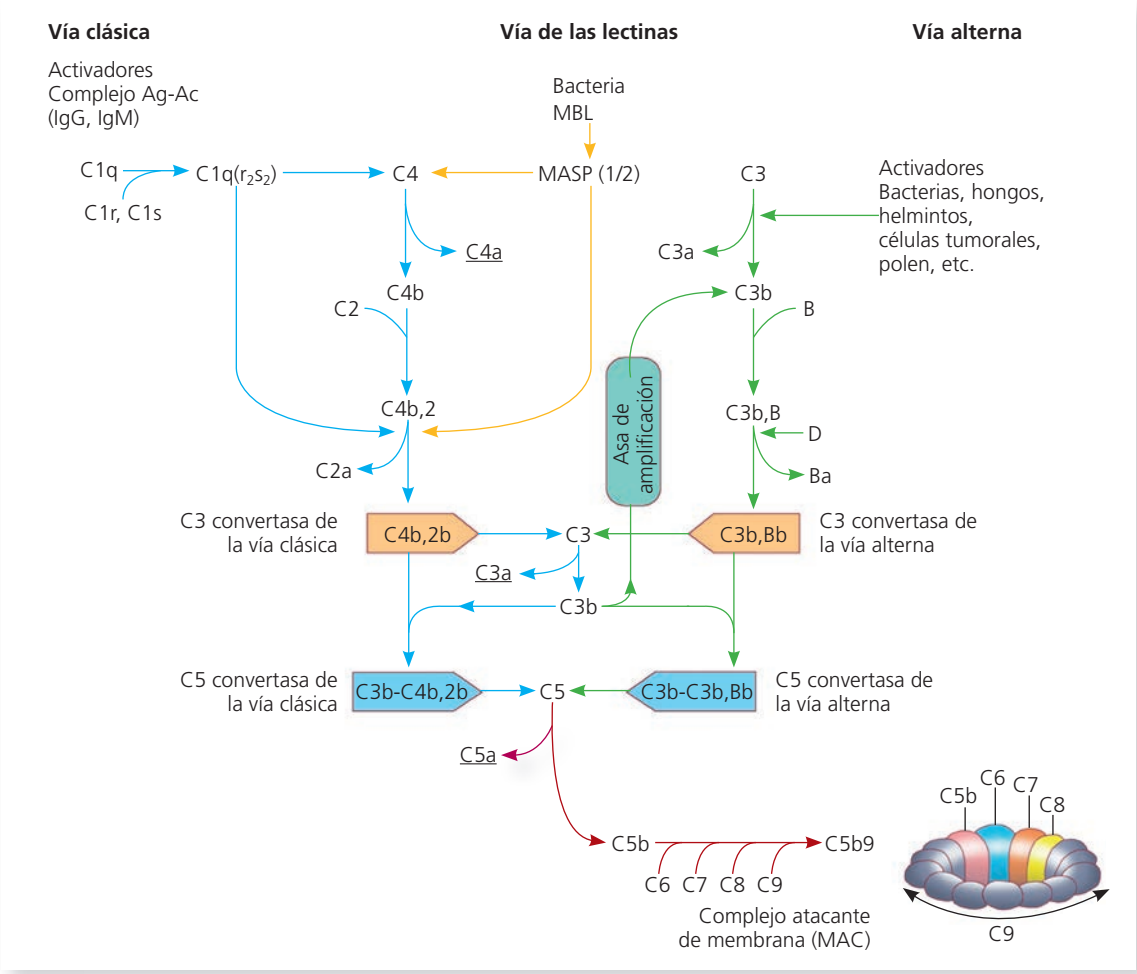


Figura 20.5 Diagrama simplificado de la activación del complemento.

formado por diferentes subcomponentes (C1q, C1r y C1s), que se mantienen juntos como una unidad por acción del calcio. Los sustratos naturales de Cls activos son los componentes del sistema, llamados C4 y e2, que generan una nueva enzima, la C42 (o convertasa de C3). Esta es una proteasa que se une a las superficies celulares y actúa sobre varios cientos de moléculas del siguiente componente, C3, para dividirlo en dos fragmentos, que reciben el nombre de C3a y C3b, que se depositan en la superficie del antígeno.

Vía alterna

Esta vía (figura 20.5), cuyos componentes se nombran con letras del alfabeto, es un mecanismo por el cual puede originarse actividad convertasa de C3 aunque falten anticuerpos. En el plasma normal, C3 se fracciona de forma lenta, continua y espontánea, para dar C3a y C3b. El C3b así formado se adhiere a las superficies celulares, en las que se une el factor B. El factor C3bBb actúa sobre el C3 para generar C3a y C3b. Debido a este circuito de autorregulación positiva, se originan con rapidez cantidades muy grandes de C3b en presencia de superficies activadoras. De este modo, la vía alterna suministra un camino por el cual los invasores potenciales (bacterias, hongos y helmintos) activan el complemento a pesar de la ausencia de anticuerpos.

Vía de las lectinas

La primera proteína de la vía de las lectinas es la fijadora de manano (MBL: *Mannan-Binding Lectin*). Normalmente esta proteína se encuentra a baja concentración en el plasma y aumenta en las primeras fases de la respuesta innata. La MBL tiene una estructura muy similar a C1q, con 6 cabezas globulares que forma la misma C3 convertasa en la vía clásica, donde confluyen la vía de las lectinas y la vía clásica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

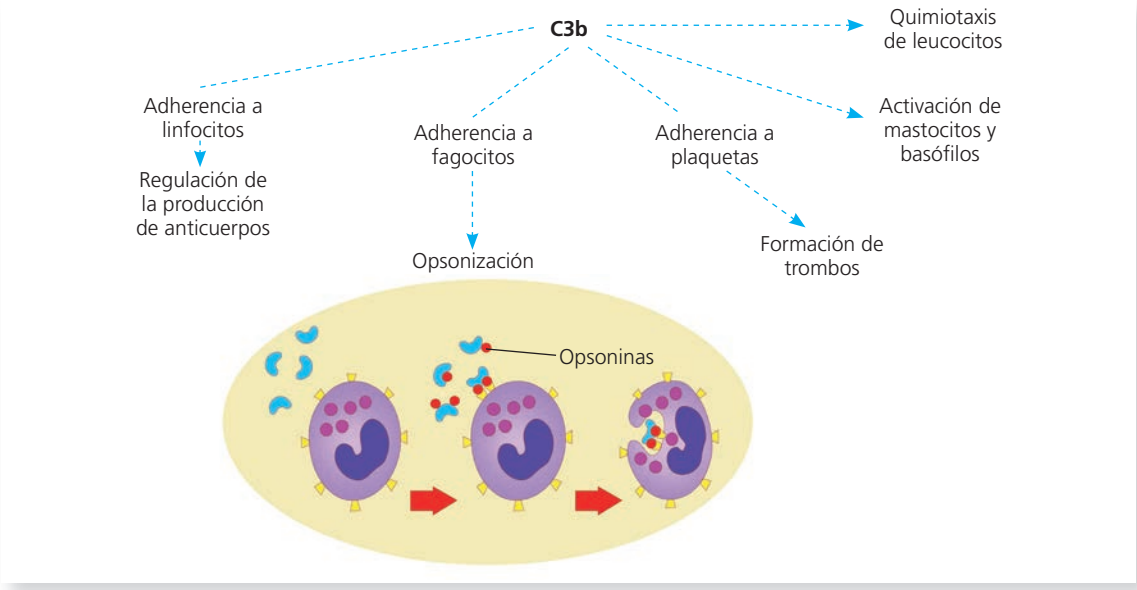


Figura 20.6 Principales consecuencias biológicas de la activación del complemento.

Vía final

La etapa final (figura 20.5) implica la agregación de componentes del complemento que dejan de estar en solución y forman un gran complejo macromolecular que se une a las superficies celulares. El último componente (C9) se polimeriza en forma tubular y se inserta en las membranas celulares provocando la lisis celular por el escape de su contenido a través de estos canales. C9 es miembro de una clase de proteínas que reciben el nombre de perforinas. Es probable que sean perforinas similares a las que intervienen en la destrucción de las células diana por los linfocitos T citotóxicos y por las células NK.

Consecuencias biológicas de la activación del complemento

Cuando se activa la cascada del complemento (figura 20.6), se originan potentes agentes quimiotácticos para neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y basófilos, activando al mismo tiempo la fagocitosis. Este proceso se favorece igualmente porque el complemento incrementa la adhesión de los microorganismos entre sí, facilitando su aglutinación. La opsonización se lleva a cabo mediante la fijación de ciertas proteínas del complemento a las partículas. Si por alguna razón las partículas no pueden ser ingeridas, entonces los neutrófilos son inducidos a segregar sus enzimas lisosómicas en los tejidos que los rodean, causando lesión tisular.

Los linfocitos B tienen también receptores para el complemento, cosa que no sucede en los linfocitos T, por lo que es posible que regulen en cierto modo la respuesta inmunitaria. Así, la disminución del complemento retrasa la respuesta de anticuerpos, evita el desplazamiento de la producción de IgG a la de IgM e impide la formación de centros germinales y de la memoria inmunitaria. No obstante, las acciones del complemento son complejas, ya que C3a tiene efectos inmunosupresores y bloquea las actividades de las células T colaboradoras y de las citotóxicas. Por el contrario, C5a estimula la secreción de IL-1, y por esa razón aumenta la proliferación tanto de los linfocitos B como de los T, así como la actividad de los linfocitos T citotóxicos.

El complejo lítico, combinación de muchos factores del complemento, tiene un efecto directo sobre los microorganismos invasores, provocando la rotura de sus membranas celulares. Puede atacar las estructuras de algunos virus y volverlos no virulentos.

Otros productos del complemento se encuentran estrechamente ligados al sistema de coagulación, provocando la formación de trombos por agregación plaquetaria, con lo que impiden el paso del microorganismo invasor a los tejidos.

Finalmente, algunos componentes activan mastocitos y basófilos, que liberan histamina y otras aminas vasoactivas. A su vez, estas sustancias producen aumento del flujo sanguíneo local, incremento de la salida de líquido y proteínas plasmáticas desde los tejidos, y otras reacciones tisulares locales que inactivan o inmovilizan al agente antigénico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

TOLERANCIA DEL SISTEMA DE INMUNIDAD ADQUIRIDA

Los linfocitos sensibles a los antígenos responden a estos últimos produciendo anticuerpos o linfocitos T efectores solamente cuando el antígeno se les presenta en dosis y manera apropiada. Si la cantidad de antígeno que se encuentra con la célula sensible es excesiva, en lugar de responder con división y diferenciación los linfocitos pueden volverse no reactivos o incluso ser eliminados, y el resultado será un estado de tolerancia. Si la cantidad de antígeno es insuficiente o se presenta a los linfocitos T de una manera inapropiada, entonces se estimularán de una forma preferencial las células T supresoras e igualmente se producirá tolerancia.

La tolerancia inmunitaria se puede definir como la adquisición de la incapacidad para reaccionar frente a determinados antígenos; es, por tanto, el fenómeno inverso a la inmunidad. El ejemplo más claro de tolerancia se observa en la incapacidad de los animales para fabricar anticuerpos contra los componentes normales de su organismo. El desarrollo de esta tolerancia para los propios tejidos depende del estado de maduración de las células sensibles al antígeno en el momento en el que se encuentran por primera vez con él. Así, los linfocitos se vuelven específicamente incapaces de responder si se les expone a un antígeno determinado durante la vida fetal, pero después del nacimiento estas células responden a los antígenos nuevos con una respuesta inmunitaria convencional. La mayor parte de los autoantígenos se encuentran en el feto y pueden inducir la tolerancia bastante antes de que el animal sea capaz de presentar una respuesta inmunitaria a antígenos extrínsecos. Para ello, se cree que durante la elaboración de los linfocitos en el timo y en la región en que se preparan los linfocitos B, todos los clones de linfocitos que son específicos para los propios tejidos del cuerpo se destruyen por sí mismos antes de su exposición continua a los antígenos corporales.

También puede inducirse tolerancia en animales adultos si se administra el antígeno en dosis que vayan desde niveles muy bajos hasta niveles muy altos. Las dosis muy bajas de antígenos inducen tolerancia solamente en los linfocitos T, mientras que las elevadas hacen que no respondan ni las células B ni las T. Como las células T colaboradoras son necesarias para que se produzca una respuesta de los linfocitos B, la tolerancia de cualquiera de los dos tipos bloqueará la producción de anticuerpos.

Se puede igualmente desarrollar tolerancia si se administra el antígeno de forma aislada, pues sus moléculas pueden llegar directamente a los linfocitos T sensibles a los antígenos sin ser procesados por los macrófagos, estimulándose de manera preferencial las células T supresoras.

En dosis altas, los antígenos de tipo polisacárido provocan un tipo diferente de tolerancia. Se unen de manera irreversible a los receptores antigénicos de los linfocitos B y, de esa manera, bloquean la respuesta adicional de dichas células frente a los antígenos.

Todas estas formas de tolerancia se van perdiendo de manera gradual a medida que el antígeno se elimina. Si el antígeno persiste en el organismo, como sucede con la autotolerancia, esa condición tolerante se conserva para siempre. Una vez que el antígeno se elimina, los linfocitos B vuelven a manifestar su reactividad rápidamente, mientras que los linfocitos T emplean un tiempo bastante más largo en recuperarse.

VACUNACIÓN

En general, la vacunación implica administrar a un animal un antígeno derivado de un agente infeccioso, de manera que se produzca una respuesta inmunitaria y se logre una resistencia contra ese agente infeccioso. La especificidad y la memoria, dos elementos clave de la respuesta inmunitaria adquirida, se aprovechan en la vacunación, puesto que el sistema inmunitario desarrolla una respuesta mucho más intensa al encontrarse por segunda vez con el antígeno. Esta respuesta inmunitaria es, al mismo tiempo, más rápida en aparecer y más eficaz que la respuesta primaria.

Existen dos métodos por los que un animal puede inmunizarse contra una enfermedad infecciosa. Uno de ellos, llamado inmunización pasiva, produce una resistencia temporal, al transferir anticuerpos de un animal resistente a un animal susceptible. Estos anticuerpos transferidos de manera pasiva dan protección inmediata, pero como se catabolizan de manera gradual, esta protección se desvanece y el animal receptor vuelve a ser susceptible a la infección. En este método, los anticuerpos debe producirlos un animal donador y, por medio de inmunización activa y tras una purificación parcial, se utilizan para administrarlos a los animales susceptibles y darles una inmunidad inmediata. Pueden producirse antisueros con inmunoglobulinas contra una gran variedad de microorganismos patógenos: por ejemplo, en vacas contra el carbunco, en perros contra el moquillo, en gatos contra la panleucopenia, en el hombre contra el sarampión, etc.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Como método alternativo la denominada inmunización activa muestra ciertas ventajas, pues implica la administración de antígenos a un animal, de manera que desarrolle una respuesta inmunitaria de tipo protector, que puede estar mediada por anticuerpos, por células o por ambos. La reinmunización por inyecciones repetidas del antígeno o la exposición a la infección producirá una respuesta inmunitaria secundaria. La desventaja de esta forma de inmunizar es que no se obtiene la protección de manera inmediata, pero, sin embargo, una vez establecida es de larga duración y capaz de re-estimulaciones. La vacuna ideal debe ser barata, estable, adaptable a la vacunación de un gran número de animales y, en condiciones ideales, debe estimular una respuesta inmunitaria que se pueda distinguir de la causada por la infección natural, de manera que la vacunación y la erradicación avancen al mismo tiempo. Por desgracia, dos de los requisitos de una vacuna ideal, como la elevada antigenicidad y la ausencia de efectos colaterales desfavorables, tienden a ser mutuamente incompatibles. Los microorganismos vivos estimulan las mejores respuestas inmunitarias pero conllevan peligros debido a su virulencia residual, mientras que los microorganismos muertos son peores como inmunógenos, pero suelen ser mucho más seguros.

De modo muy general, los microorganismos vivos tienen mayor capacidad que los muertos para estimular una respuesta de inmunidad mediada por células. Por estas razones, es necesaria una vacuna que contenga una cepa viva pero no virulenta del microorganismo. Para su obtención se realiza un proceso de disminución de virulencia o atenuación, de forma que, si bien el microorganismo está vivo, no es capaz de provocar la enfermedad. En el momento actual, el método más utilizado para atenuar es el cultivo prolongado en tejidos, y la mayor parte de las vacunas que se utilizan en veterinaria se atenúan por este método. Si bien el cultivo en tejido puede hacerse en muchas especies, lo frecuente es utilizar cultivos de células de la especie que será vacunada, a fin de disminuir los efectos colaterales debidos a la administración de tejidos exógenos. En estos casos, la atenuación de los virus se logra con solo cultivar los microorganismos en células a las cuales no estén adaptados. Por ejemplo, el virus del moquillo canino, cuando es virulento, ataca de manera preferencial las células linfoides; su preparación para formar parte de una vacuna consiste en cultivar este microorganismo con pasajes repetidos en células renales de perro, en las que pierde su virulencia.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I. ALERGIAS

De todas las consecuencias desfavorables de la respuesta inmunitaria, las más espectaculares son las de hipersensibilidad de tipo 1. Son reacciones inflamatorias mediadas por algunos isotipos de inmunoglobulinas, en especial IgE, unidas a las células cebadas y a los basófilos; las reacciones se deben a la liberación por dichas células de factores farmacológicamente activos. Dichas reacciones reciben diversos nombres, como hipersensibilidad inmediata, por su rápido desarrollo después de la exposición al antígeno; alergias, que son originadas por alérgenos; o anafilaxias, cuando la reacción de hipersensibilidad inmediata es de carácter sistémico y grave.

Las células cebadas poseen receptores específicos para la IgE, y por eso son capaces de unirse a esta molécula de inmunoglobulina cuando se encuentra libre. Cuando los antígenos se unen a la IgE, previamente fijada a una célula cebada, se desencadena una serie de reacciones que hacen que los gránulos de la célula cebada emigren hacia la superficie celular, se fusionan con la membrana y liberen su contenido en los tejidos que la rodean. Esta respuesta de las células cebadas es muy rápida y aparece únicamente unos segundos después de la unión antígeno-anticuerpo sobre la superficie celular. Son agentes vasoactivos tanto los que se liberan, ya preformados, a partir de los gránulos, como los que se sintetizan de nuevo estimulados por la unión IgE-antígeno, los cuales originan las lesiones inflamatorias características de la hipersensibilidad de tipo 1.

Todos los signos clínicos de la hipersensibilidad de tipo 1 se relacionan, en consecuencia, con la liberación de sustancias vasoactivas por las células cebadas y los basófilos. La gravedad y localización de dichas reacciones depende del número y de la ubicación de las células cebadas estimuladas, y esta, a su vez, depende de la cantidad de antígeno y de su vía de administración. En su forma más extrema, el antígeno administrado con rapidez y por vía intravenosa producirá una degranulación generalizada de las células cebadas. Si la velocidad de liberación de agentes vasoactivos a partir de esas células cebadas supera la capacidad del organismo para responder a los cambios rápidos que se producen en su sistema vascular, el animal sufrirá un choque anafiláctico, y puede morir. Si, por el contrario, el antígeno se administra en pequeñas cantidades y en forma local o con lentitud, entonces los signos clínicos de hipersensibilidad serán mucho menos graves, ya que el animal tendrá

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

oportunidad de compensar los cambios vasculares que provocan los factores derivados de las células cebadas.

Si bien la anafilaxia sistémica aguda es la más espectacular de las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1, es más frecuente observar reacciones alérgicas locales, cuyas localizaciones pueden referirse a la vía de entrada de los antígenos. Por ejemplo, los antígenos (alérgenos) inhalados provocan una respuesta inicial en las vías respiratorias superiores, tráquea y bronquios, la cual produce una exudación de líquidos desde la mucosa nasal (fiebre del heno) y una constricción traqueobronquial (asma). Los antígenos en aerosol también contactarán con los ojos y provocarán conjuntivitis e intensa producción de lágrimas. Los antígenos ingeridos pueden provocar diarrea y cólico, ya que el músculo liso intestinal se contrae con violencia y, si es suficientemente importante, la diarrea producida puede ser de tipo hemorrágico. Los antígenos que llegan a la piel producirán una reacción local eritematosa y edematosa de tipo urticariano. Las lesiones tipo urticariano son muy irritantes debido a la histamina que se libera.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A.K. y Lichtman, A.H. *Cellular and molecular immunology*. 8ª edición, 2015. Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Akers, R.M. y Denbow, D.M. *Anatomy and Physiology of Domestic Animals.* 2ª edición, 2013. Wiley Blackwell.
- Klein, B.G. *Cunningham, Fisiología Veterinaria*. 2014. Elsevier, España.
- Kumar, H.; Kawai, T. y Akira, S. "Pathogen recognition by the innate immunology system". Int. Rev. Immunol. 2011; 30:16-34.
- Laso Guzmán, J. *Introducción a la Medicina Clínica. Fisiopatología y Semiología*. 3ª edición, 2015. Elsevier, España.
- Tizard, I.R. *Veterinary immunology*. 9ª edición, 2013. Saunders, Filadelfia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 21

Hemostasia

Sonia Sánchez Campos

Contenidos:

- **Fases fisiológicas de la hemostasia.**
- **Fase vascular.**
- **Fase plaquetaria (hemostasia primaria): características estructurales y funcionales de las plaquetas. Desarrollo de la fase plaquetaria.**
- **Coagulación sanguínea (hemostasia secundaria): factores de coagulación.**
- **Mecanismo de la coagulación y su regulación: formación del activador de protrombina y su conversión en trombina. Fibrinógeno a fibrina. Modelo celular de la coagulación.**
- **Evolución del coágulo sanguíneo.**
- **Fibrinólisis.**
- **Hemostasia en diferentes especies.**
- **Regulación del proceso hemostático: coagulación.**
- **Evaluación de la hemostasia.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En condiciones fisiológicas, en el organismo se producen continuamente roturas vasculares que afectan a la integridad de la pared de los vasos sanguíneos, causando pérdidas de sangre o hemorragias que pueden llegar a comprometer la vida. Se entiende como hemostasia el conjunto de mecanismos fisiológicos encaminados a evitar la pérdida de sangre y a asegurar su adecuado flujo por el árbol vascular. Así, en las distintas situaciones en las que se produce una lesión de la pared vascular, los mecanismos de la hemostasia (del griego *haem*, sangre y *stasis*, detención) actúan en un único sentido orientado a evitar la extravasación de sangre mediante la formación de un coágulo sanguíneo y a asegurar el mantenimiento de la integridad de la pared vascular dañada mediante su reparación. Además, dichos mecanismos deben garantizar la restauración de la adecuada permeabilidad de los vasos en dicha localización, asegurando el restablecimiento del flujo sanguíneo. De hecho, debe existir un equilibrio adecuado entre los mecanismos que evitan la pérdida de sangre y aquellos que facilitan la función última de la sangre, que es alcanzar de forma uniforme y constante todos los lechos vasculares del organismo. Así, la sangre circula a través del árbol vascular sin que se desencadenen la activación plaquetaria o la coagulación sanguínea ni se produzcan hemorragias significativas, a pesar de encontrarse los vasos continuamente sometidos a lesiones de distinta entidad, bien como consecuencia de traumatismos externos, derivado de las variaciones de la presión sanguínea, o como resultado de un aumento de la fragilidad vascular asociado a enfermedades. Para ello, tras la actuación de las distintas fases de la hemostasia y la formación del coágulo sanguíneo, junto con la reparación de la lesión vascular, deben ponerse en marcha mecanismos que aseguren la destrucción del mismo cuando ya ha cumplido su función de contención de la sangre, en un proceso que se denomina fibrinólisis. El desequilibro entre la coagulación sanguínea y la fibrinólisis conduce a situaciones extremas como hemorragias o trombosis. Por ello, es especialmente importante comprender el profundo grado de regulación al que están sometidos todos los procesos hemostáticos, con el fin de conseguir dicho equilibrio entre los mecanismos que evitan la pérdida de sangre y el mantenimiento del flujo sanguíneo.

FASES FISIOLÓGICAS DE LA HEMOSTASIA

El proceso hemostático es el resultado de la participación coordinada de distintos mecanismos que incluyen la propia respuesta del vaso sanguíneo lesionado (fase vascular o fase vasoconstrictora), la agregación plaquetaria en el lugar de la alteración de la integridad vascular (hemostasia primaria o fase plaquetaria) y la formación de un coágulo sanguíneo encaminado a sellar totalmente el lugar de la lesión vascular (hemostasia secundaria, fase plasmática o coagulación sanguínea) (figura 21.1). Con el fin de facilitar la comprensión del proceso hemostático es conveniente distinguir entre dichas fases, vascular, plaquetaria y de coagulación, si bien se encuentran íntimamente interrelacionadas. La fase plaquetaria constituye la hemostasia primaria, que concluye con la formación de un tapón resultante de la agregación plaquetaria, con la ayuda de la contracción del vaso lesionado. La propia agregación plaquetaria provoca la activación de factores como la trombina, que actúan facilitando el siguiente paso, la hemostasia secundaria o coagulación sanguínea. Durante el proceso de la coagulación se consolida el tapón plaquetario mediante un complejo proceso bioquímico cuya fase última consiste en la transformación del fibrinógeno plasmático en fibrina por acción de la trombina. Por su parte, la formación de la trombina se deriva de la activación secuencial de factores de coagulación en una cadena de reacciones que constituyen los complejos mecanismos de la coagulación sanguínea. La trombina, a su vez, participa en la activación plaquetaria, desempeñando un papel central en el complejo sistema de interrelación existente entre los distintos procesos de la hemostasia. El proceso global de la hemostasia está encaminado, por tanto, a la formación de un coágulo sanguíneo, proceso en el que concurren las fases anteriores, si bien no siempre es necesaria su aparición para asegurar una hemostasia adecuada, dependiendo en última instancia del grado y tipo de lesión vascular.

Por último, tras la hemostasia primaria y la coagulación sanguínea debe cerrarse de forma definitiva la pared del vaso lesionado, recurriendo para ello al crecimiento de tejido conectivo hacia el coágulo sanguíneo. Esta última etapa, a diferencia de las tres anteriores que se desarrollan en segundos o minutos, requiere de un periodo de horas o días hasta el cierre definitivo de la herida y la reconstrucción vascular. Finalmente, el flujo normal de la sangre en dicha localización se asegura mediante el proceso de la fibrinólisis o destrucción enzimática del coágulo sanguíneo (figura 21.1). Como se describe en los siguientes apartados, los mecanismos de regulación del proceso hemostático están enfocados, por una parte, a la adecuada formación del coágulo y, por otra parte, a la futura destrucción del mismo y a la restauración del flujo sanguíneo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

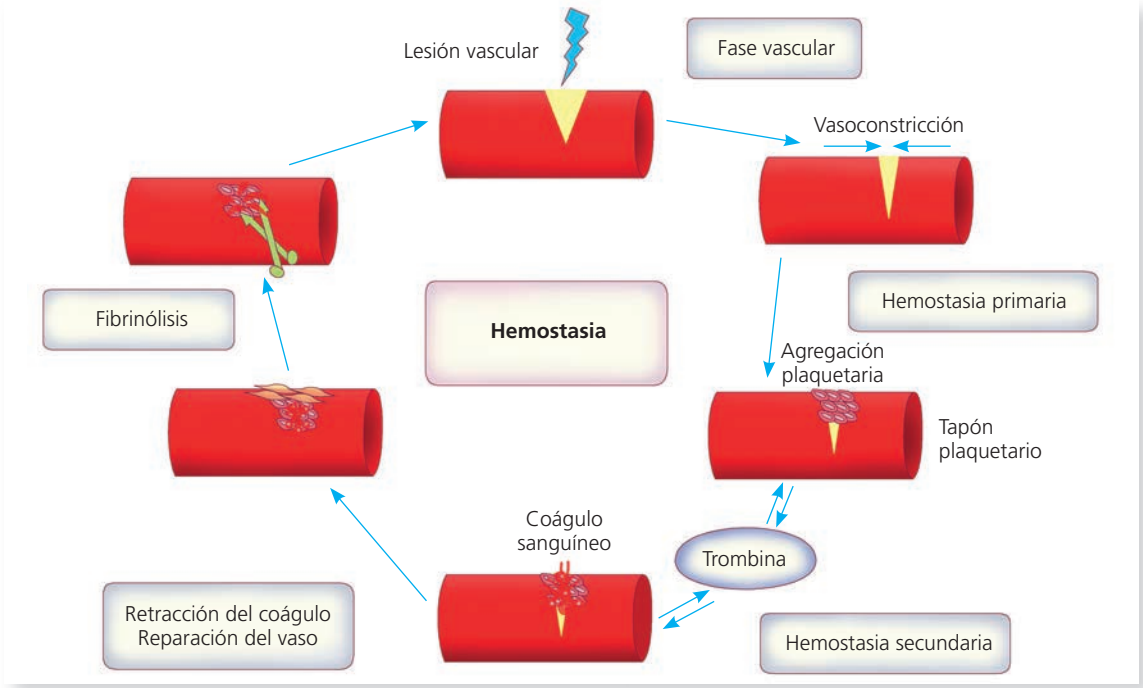


Figura 21.1 Esquema que integra las fases fisiológicas de la hemostasia: fase vascular, fase plaquetaria, coagulación sanguínea, retracción del coágulo y reparación de la pared vascular y fibrinólisis.

FASE VASCULAR

Se denomina también fase vasoconstrictora o de espasmo vascular. Inmediatamente después de producirse la lesión de un vaso sanguíneo de pequeño diámetro, y en respuesta al propio traumatismo que lo ha originado, se produce la contracción del músculo liso que forma parte de la pared vascular. Dicho mecanismo está encaminado a controlar la hemorragia al disminuir el área lesionada y el diámetro del vaso, lo que reduce el flujo de sangre a la zona afectada (figura 21.1). La fase vasoconstrictora es de mayor entidad cuanto mayor es la superficie vascular que se encuentra afectada por la lesión, por lo que se desencadena un mayor espasmo en heridas con un alto grado de traumatismo vascular, como en aplastamientos, frente a lesiones incisas. Los mecanismos involucrados en la vasoconstricción local del vaso sanguíneo incluyen:

- Una respuesta directa al propio daño de las células musculares lisas vasculares, lo que favorece la generación de un potencial de acción que viaja por la membrana celular causando espasmos miogénicos locales. Se trata de una vasoconstricción prolongada en el tiempo.
- Reflejos nerviosos en respuesta a receptores de dolor locales. Este mecanismo se basa en el estímulo nervioso derivado de la sensación dolorosa, fundamentalmente, asociada al traumatismo vascular y de los tejidos circundantes, como un reflejo nervioso mediado por el sistema nervioso autónomo. Involucra a una agrupación neuronal integrada en el denominado centro vasomotor del bulbo raquídeo, del que parten neuronas simpáticas que inervan al músculo liso de los vasos sanguíneos, liberando noradrenalina que se une a los receptores a1 presentes en las células musculares lisas. El efecto vasoconstrictor derivado está limitado en el tiempo, siendo su duración inferior a un minuto.
- La actuación de factores humorales locales procedentes de los tejidos afectados por la lesión, como el endotelio, y de las propias plaquetas, que liberan tromboxano A2 (TXA2) formado a partir de ácido araquidónico y serotonina, entre otros factores.

Además de la vasoconstricción, colabora en la reducción del flujo de sangre a la zona traumatizada el mecanismo de compresión vascular que está ocasionado por la propia extravasación de sangre hacia los tejidos cercanos inmediatamente después de producirse la lesión vascular y que varía en función de la constitución de los distintos tejidos. El proceso de la vasoconstricción puede prologarse durante minutos u horas, durante los cuales coexiste con las siguientes fases de la hemostasia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FASE PLAQUETARIA (HEMOSTASIA PRIMARIA)

La fase plaquetaria comienza segundos después de producirse la lesión vascular. Se basa en el intento de las plaquetas por cerrar la rotura o lesión del vaso sanguíneo mediante un proceso secuencial que incluye, en primer lugar, su adhesión a proteínas de la matriz extracelular subendotelial que quedan expuestas en la zona lesionada. Posteriormente tiene lugar su activación, que se acompaña de la secreción de diversos factores que participan en el proceso de la hemostasia. Entre dichos agentes se encuentran los factores agregantes, que actúan como agonistas favoreciendo la interacción con más plaquetas circulantes, lo que facilita la agregación plaquetaria, que culmina con la formación del tapón plaquetario o trombo blanco, primer paso en la formación de un coágulo sanguíneo (figura 21.2). En ocasiones, dicho tapón permite cerrar lesiones vasculares sin necesidad de activar la hemostasia secundaria o coagulación sanguínea. Cuando no es posible, la propia fase plaquetaria estimula el desencadenamiento de la siguiente etapa de la hemostasia, la fase plasmática. La fase plaquetaria desempeña un papel fundamental en la hemostasia, como se deriva de la alta incidencia en mamíferos de trastornos de la hemostasia asociados a la reducción del número de plaquetas o a la inadecuada función de las mismas. La reducción del número de plaquetas (trombocitopenia) puede ser indicativa de su utilización masiva en los mecanismos hemostáticos o derivarse de una disminución de su capacidad de formación. En dichas condiciones, los animales pueden presentar hemorragias pequeñas (denominadas petequias o púrpura) o más grandes (equimosis), observables en piel y mucosas, al no poder cerrarse los centenares de diarias roturas diminutas que sufren diariamente los vasos sanguíneos de diámetro reducido. Además de sus funciones asociadas a la hemostasia, las plaquetas desempeñan un papel importante en el proceso de la inflamación, presentando actividad antimicrobiana y, en la angiogénesis, pudiendo intervenir en el crecimiento de tumores y en el desarrollo de metástasis de neoplasias.

Características estructurales y funcionales de las plaquetas

En los mamíferos, las plaquetas son fragmentos diminutos de sus precursores, los megacariocitos, células de gran tamaño que se localizan en

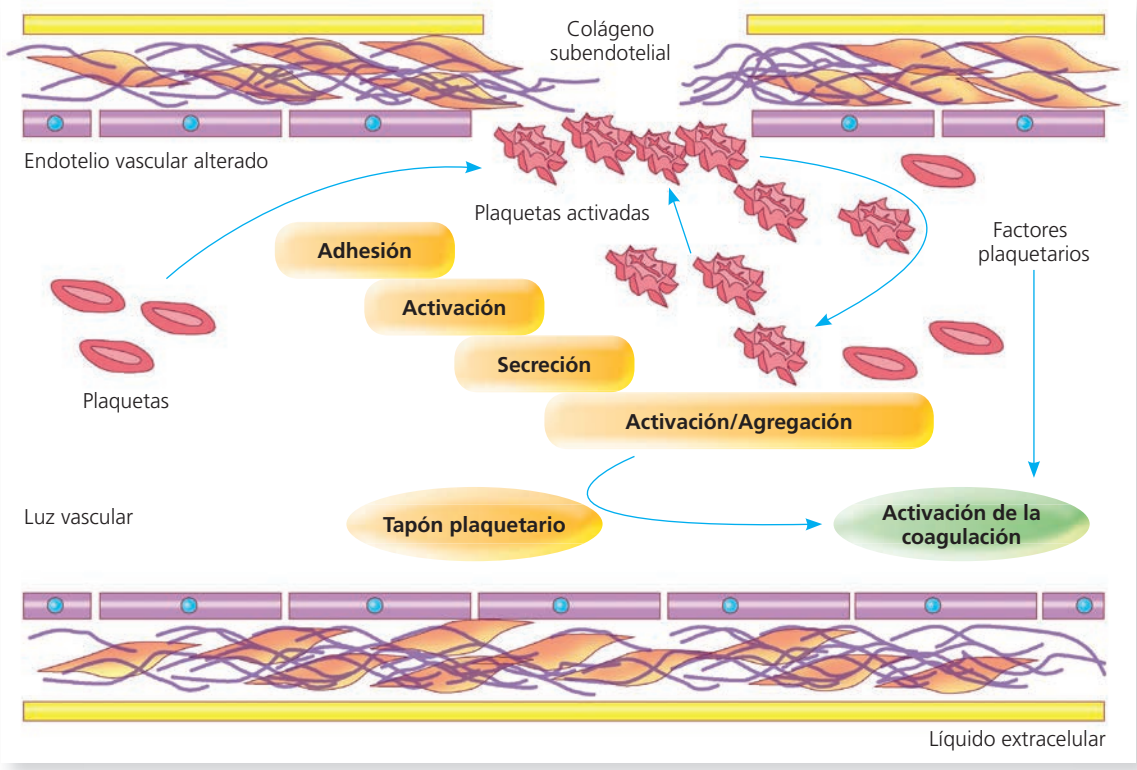


Figura 21.2 Representación esquemática de la fase plaquetaria o hemostasia primaria, encaminada a la formación del tapón plaquetario y a la activación de la coagulación sanguínea o hemostasia secundaria.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la médula ósea y que derivan de la línea mieloide proveniente de las células madre hematopoyéticas. Los megacariocitos al madurar generan fragmentos citosólicos que dan lugar a las plaquetas, en un proceso (trombopoyesis) regulado por diversos factores de crecimiento y diferenciación hematopoyéticos, entre los que destaca la proteína hepática trombopoyetina. Las plaquetas tienen forma de disco (diámetro de 2-3 micrómetros), con bordes irregulares y carecen de núcleo, por lo que no pueden dividirse. Sin embargo, en aves, reptiles, anfibios y peces los trombocitos, que son el equivalente a las plaquetas de los mamíferos, son células nucleadas de un diámetro mayor, fusiformes, con vacuolas eosinófilas pequeñas, en ocasiones difícilmente distinguibles de los linfocitos de pequeño tamaño. Según las distintas especies su presencia en sangre varía, siendo más abundantes en algunos mamíferos como el perro (200-600 $x10^3$ plaquetas/microlitro), que en aves como la gallina (35 $x10^3$ plaquetas/microlitro). Los trombocitos de las aves no proceden de los megacariocitos, ya que no existen dichos precursores como tales, sino de tromboblastos localizados en la médula ósea. Además, recientemente se han clasificado como leucocitos y deben considerarse como parte del sistema inmunológico innato, además de desempeñar un papel en el proceso hemostático. La presencia de un número adecuado de trombocitos es especialmente importante en animales con una presión sanguínea y un ritmo cardíaco tan elevado como el de las aves.

Las plaquetas tienen una vida media de 5-10 días, eliminándose de la circulación sanguínea por la acción de los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico del bazo, fundamentalmente, localización que constituye también su único reservorio en el organismo. Son una estructura muy activa metabólicamente, produciéndose numerosos cambios en las mismas a lo largo de la fase plaquetaria. Así, las características de las plaquetas están directamente relacionadas con su función en el proceso hemostático, siendo especialmente relevantes la compleja estructura y composición de su membrana celular, de su citoesqueleto y de su citoplasma, incluyendo la presencia de gránulos o vesículas de almacenamiento de distintos factores, tal como se indica a continuación:

- Membrana celular: Las plaquetas poseen en la zona más exterior de su membrana celular una zona rica en carbohidratos, en la que se localizan distintas glicoproteínas de membrana (GP) que actúan como receptores, entre las que se encuentran las denominadas integrinas, heterodímeros con subunidades α y β. Dichos receptores desempeñan diversas funciones, incluyendo la facilitación de la adhesión plaquetaria a las zonas lesionadas de la pared vascular y posterior activación de las mismas, permitiendo la agregación de nuevas plaquetas, mientras que evitan su adherencia cuando existe integridad del endotelio. Además, entre la elevada concentración de fosfolípidos (FL) presentes en la membrana, cabe destacar la fosfatidilserina, cuya exposición favorece la coagulación sanguínea tras la activación plaquetaria. Por último, la membrana de las plaquetas de la mayoría de las especies de mamíferos presenta una serie de invaginaciones que forman canalículos de conexión con el interior celular, facilitando el proceso de secreción de los distintos factores desde los gránulos citoplasmáticos y la transmisión de señales durante la activación plaquetaria.
- Gránulos: Las plaquetas incluyen gránulos o vesículas en su citoplasma con distintos tamaños y densidades, que se clasifican morfológicamente como gránulos α, gránulos densos y lisosomas (que incluyen hidrolasas ácidas en su interior). Los gránulos densos almacenan factores como la serotonina, iones calcio (Ca^{2+}), adenosín trifosfato (ATP) y adenosín difosfato (ADP), mientras que los gránulos α contienen el factor de Von Willebrand (FvW), las glicoproteínas de adhesión trombospondinas, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), fibrinógeno, los factores V y XIII (o factor estabilizador de la fibrina), así como TXA2, que son liberados durante la reacción de activación plaquetaria (tabla 21.1).
- Citoplasma: El citoplasma de las plaquetas es similar al de otros tipos celulares, destacando la presencia de mitocondrias y de un sistema tubular denso derivado del retículo endoplásmico del megacariocito que, entre otras funciones, sirve como reservorio de iones cuya movilización es fundamental durante la activación plaquetaria. En el citoplasma se localizan también depósitos de glucógeno y distintas enzimas como ATPasas y enzimas del metabolismo del ácido araquidónico.
- Citoesqueleto: Existe un esqueleto citoplasmático justo bajo la membrana celular formado por microfilamentos ricos en proteínas actina y miosina, similares a las localizadas en células musculares, así como trombostenina, que permiten el proceso de la adhesión plaquetaria. Además, las plaquetas cuentan bajo la membrana celular con un anillo de microtúbulos de tubulina que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 21.1 Principales componentes de los gránulos de las plaquetas y de las células endoteliales.

Tipo		Función
Plaquetas		
Gránulos α	Factor de Von Willebrand (FvW)	Adhesión /secreción plaquetarias
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP)	Reparación del vaso
	Factores V y XIII	Coagulación sanguínea
	Trombospondinas	Adhesión/agregación plaquetarias
	Tromboxano A2 (TXA2)	Agregación plaquetaria, formación fibrina
	Fibrinógeno	Vasoconstricción y agregación plaquetaria
Gránulos densos	ADP/ATP	Agonistas plaquetarios
	Iones calcio (Ca^{2+})	Hemostasia primaria y secundaria
	Serotonina	Vasoconstricción
Lisosomas	Enzimas hidrolasas	Degradación componentes celulares/extracelulares
Células endoteliales		
	Activador del tejido plasminógeno (APt)	Profibrinolítico
	Antitrombina III	Anticoagulante
	Factor de Von Willebrand (FvW)	Adhesión plaquetaria
	Inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT)	Anticoagulante
	Prostaciclina (PGI2)	Inhibidor agregación plaquetaria
	Trombomodulina	Anticoagulante

mantiene su forma discoidal en reposo y que participa en su modificación cuando se activan, permitiendo junto con el sistema de microfilamentos de actina la emisión de pseudópodos y facilitando la unión entre ellas. En presencia de iones Ca^{2+}, el citoesqueleto participa asimismo en la contractibilidad de las plaquetas durante la retracción del coágulo y en la exocitosis del contenido granular.

Desarrollo de la fase plaquetaria

Las distintas etapas en las que se desarrolla la fase plaquetaria o hemostasia primaria pueden resumirse en:

a) Adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial.
b) Activación y secreción plaquetarias.
c) Agregación plaquetaria. Formación del tapón plaquetario.
d) Activación de la coagulación sanguínea.

a) Adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial

En la fase plaquetaria desempeña un papel principal la alteración del endotelio vascular, al permitir la interacción de las plaquetas con la matriz subendotelial. De hecho, en condiciones normales las plaquetas no se adhieren unas a otras ni al endotelio vascular, si bien al producirse una alteración de la pared vascular son atraídas por el colágeno subendotelial (figura 21.2). Es necesario recordar que el endotelio vascular y el subendotelio rico en colágeno constituyen la capa más interna de la pared vascular, la túnica íntima. La integridad del endotelio es fundamental para preservar el normal funcionamiento de los vasos sanguíneos, dada su resistencia a la trombosis. Especialmente importante en el proceso de la hemostasia es su papel aislando las plaquetas y las proteínas procoagulantes de la sangre del tejido subendotelial. De hecho, el endotelio constituye un revestimiento con acción antitrombótica derivada de sus cargas negativas que repelen la agregación plaquetaria y cuya función va más allá

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de ser una barrera ya que, además, posee gránulos en su interior donde se almacenan factores inhibidores de la función plaquetaria (como la prostaciclina o PGI2), de la formación de fibrina (como la trombomodulina), así como sustancias profibrinolíticas (como el activador de tejido plasminógeno), que se liberan cuando dichas células endoteliales son activadas (tabla 21.1).

El colágeno subendotelial tiene capacidad trombogénica, siendo junto con la trombina los principales agonistas plaquetarios, al estimular la adhesión plaquetaria al mismo mediante receptores de membrana de las plaquetas. Además, las células del endotelio vascular y las propias plaquetas (gránulos α) presentan una glicoproteína, el factor de Von Willebrand, que al quedar expuesto en su forma multimérica en la zona dañada desempeña un papel fundamental en la adhesión de las plaquetas, al actuar como un puente entre el colágeno subendotelial, al que se une, y el complejo GPIb/IX/V de glicoproteína plaquetaria (figura 21.3). Dicho complejo actúa como un factor de adhesión al ser ligando del FvW, lo que permite la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial. El FvW que no se encuentra unido al colágeno no puede unirse al complejo GPIb/IX/V, evitando la adhesión de plaquetas a vasos sanguíneos no alterados. Por otra parte, algunas glicoproteínas plaquetarias como el complejo GPIa/IIa o integrina $\alpha_2\beta_1$ permiten la adhesión directa de las mismas al colágeno subendotelial. Además, la adhesión plaquetaria al colágeno puede involucrar a otras proteínas además del FvW, como el fibrinógeno y posiblemente la fibronectina, y se ve facilitada por las propias condiciones de flujo de la sangre, fundamentalmente por el aumento del hematocrito.

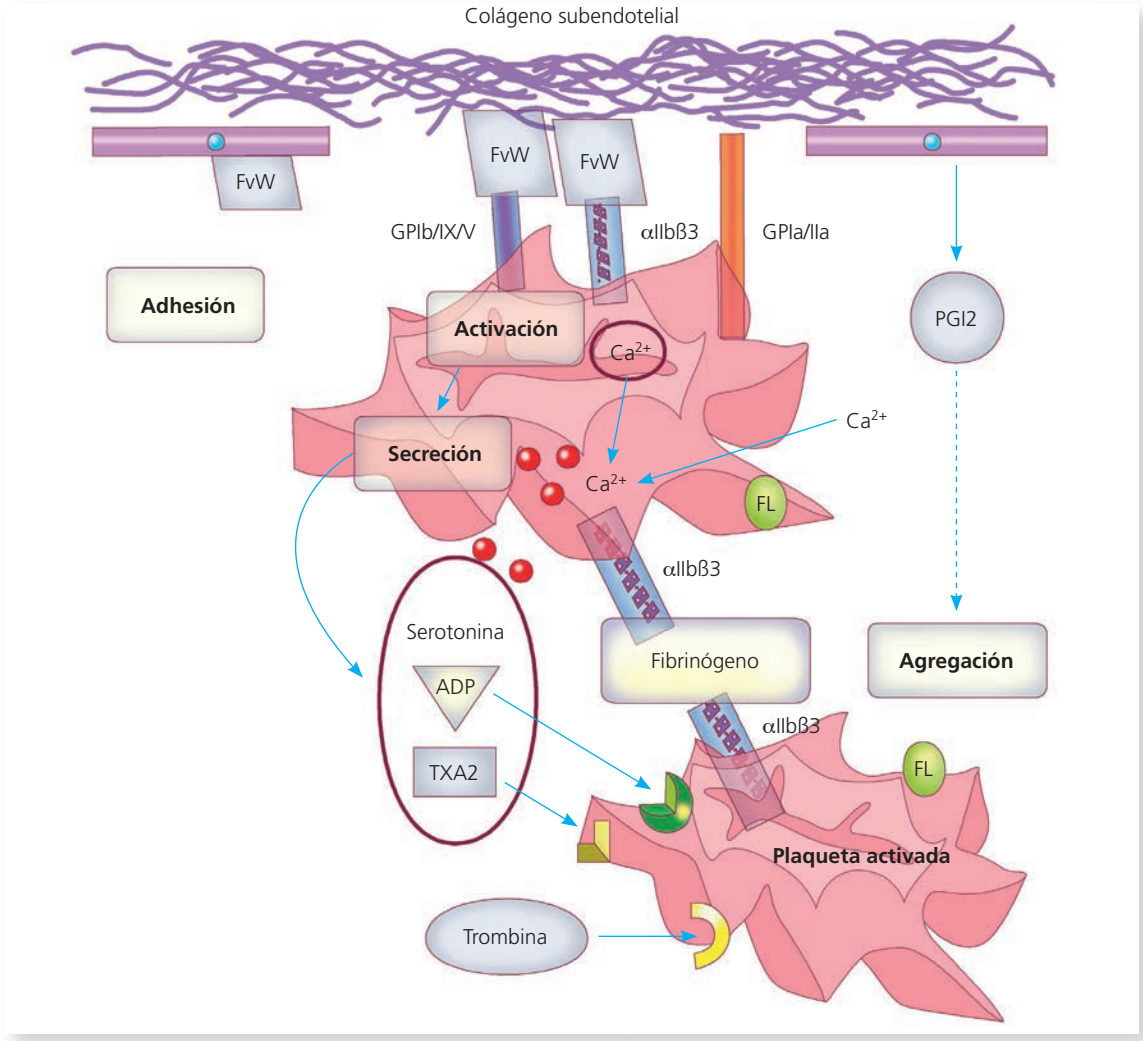


Figura 21.3 Mecanismos involucrados en las etapas en las que se desarrolla la fase plaquetaria: adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria (explicación en el texto). La flecha discontinua indica inhibición.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

b) Activación y secreción plaquetarias

Cuando las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial se produce su activación desde su estado de reposo, lo que conlleva la modificación de su forma discoidal característica, aumentando su volumen y emitiendo pseudópodos que incrementan su superficie de contacto. Asimismo, gracias a su activación mediante la unión de agonistas como el ADP y la trombina a sus receptores, liberan el contenido de los gránulos de su interior en un proceso que depende de la concentración citosólica de iones Ca^{2+} y de la contracción del citoesqueleto de las plaquetas, lo que también contribuye a los cambios morfológicos observados. La movilización de iones Ca^{2+} desde sus reservorios intracelulares no es suficiente para asegurar el aumento del calcio libre citosólico necesario para la activación plaquetaria, sino que precisa de su importación desde el exterior, proceso en el que participa la reorganización del citoesqueleto. La liberación del contenido de los gránulos plaquetarios requiere de su movilización hasta su contacto con los canalículos de la membrana plaquetaria. Como se indicó anteriormente, dichos gránulos contienen serotonina, involucrada en la vasoconstricción, y ADP, que atrae más plaquetas a la zona y facilita su activación y agregación a las ya existentes durante el proceso de agregación plaquetaria. Las plaquetas también liberan TXA2, que estimula la agregación y posterior activación de más plaquetas al actuar como agonista en algunas especies de mamíferos, contribuyendo junto con la serotonina a la vasoconstricción a largo plazo (figura 21.3).

c) Agregación plaquetaria. Formación del tapón plaquetario

Tras la adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial y su activación posterior, se produce el reclutamiento de nuevas plaquetas para que se unan a la zona lesionada de la pared vascular en el proceso de agregación plaquetaria. Dicho proceso tiene lugar en presencia de fibrinógeno, que actúa como enlace entre plaquetas cercanas mediante su unión al complejo GPIIb/IIIa de glicoproteína plaquetaria (integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$), glicoproteína más abundante de la membrana plaquetaria y principal mediadora de la agregación plaquetaria (figura 21.3). Los complejos de adhesión GPIa/IIa activados originan un aumento de la afinidad del complejo de integrina $\alpha_{IIb}b_3$ por el fibrinógeno de la sangre, que a su vez sirve de ligando de las integrinas activadas de otras plaquetas circulantes, desencadenando el fenómeno de la agregación. El mantenimiento del complejo de integrinas $\alpha_{IIb}b_3$ en su conformación activa requiere la interacción con los agonistas ADP y TXA2. Con el fin de evitar la retroalimentación positiva que podría conducir a la agregación incontrolada de plaquetas en la zona de la lesión, el propio endotelio vascular no alterado libera PGI2, con capacidad antiagregante, que limita el proceso de agregación plaquetaria. El resultado de la agregación plaquetaria es la formación del llamado tapón plaquetario o trombo blanco que, aunque laxo, puede detener la hemorragia cuando la lesión vascular es limitada y que es estabilizado por la trombina. Cuando el daño es de mayor entidad es necesaria la formación de un verdadero coágulo sanguíneo para evitar la pérdida de sangre.

d) Activación de la coagulación sanguínea

La activación y agregación plaquetaria durante la hemostasia primaria desempeña un papel fundamental en la futura estabilización del trombo mediada por la formación de fibrina y la posterior retracción del coágulo durante la fase plasmática o hemostasia secundaria. De hecho, existe una interconexión tanto espacial como temporal entre la formación del tapón plaquetario, la activación plaquetaria y la generación de fibrina. A este respecto, las plaquetas liberan factores clave en la activación de elementos de coagulación involucrados en el desencadenamiento de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación. Así, la unión del FvW al complejo de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ de las plaquetas adheridas a la matriz subendotelial estimula la liberación de ADP y de factores de activación de la protrombina plasmática a trombina. Además, las plaquetas activadas exponen FL de membrana cargados negativamente, como la fosfatidilserina, que se asocia al aumento del calcio libre citosólico y a la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios (figura 21.3), proceso clave en la generación de trombina y de fibrina en la coagulación sanguínea. Por todo ello, el proceso de la agregación plaquetaria está íntimamente asociado al desencadenamiento de la coagulación sanguínea.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

COAGULACIÓN SANGUÍNEA (HEMOSTASIA SECUNDARIA)

Tras la hemostasia primaria se produce la consolidación de los agregados plaquetarios mediante la activación de la trombina y la formación del coágulo de fibrina insoluble, durante la fase plasmática o hemostasia secundaria (figura 21.1). La coagulación de la sangre es el resultado de la activación secuencial de diversos factores en la denominada cascada de la coagulación, que finaliza con la conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina. El coágulo formado en esta reacción está constituido por una red de fibrina que, además de estabilizar el tapón plaquetario, atrapa en su interior plasma y eritrocitos, dando lugar a la formación de un trombo rojo que se adhiere a las superficies dañadas de los vasos sanguíneos impidiendo la pérdida de sangre. Transcurrido un periodo que oscila entre 20 minutos y una hora se produce la retracción del coágulo, lo que aproxima los bordes del vaso lesionado, proceso en el que desempeñan un papel clave las plaquetas. Posteriormente, los procesos de reparación de la pared vascular y la eliminación de los coágulos cuya presencia ya no es necesaria durante la etapa de la fibrinólisis constituyen la fase final de la hemostasia. Además, cabe destacar que algunos componentes de la coagulación participan en las respuestas inflamatoria e inmunitaria del organismo.

Durante el desarrollo de la coagulación sanguínea debe existir permanentemente un equilibrio entre los factores procoagulantes, que estimulan la coagulación, y los anticoagulantes, que se oponen a ella, con el fin de evitar una coagulación inapropiada. En la sangre predominan los factores anticoagulantes, si bien cuando se produce una lesión vascular y de los tejidos circundantes o un traumatismo de la sangre, los factores procoagulantes se activan en una cascada de amplificación y bloquean a los anticoagulantes, produciéndose la coagulación. El proceso de la coagulación sanguínea requiere que las reacciones que la desencadenan estén perfectamente localizadas, siendo transitorias en el tiempo y autolimitadas, encontrándose sometidas a una compleja regulación, como se resume en los siguientes apartados. Distintos factores ambientales y genéticos influyen en la activación de la coagulación, lo que puede predisponer al desarrollo de trombosis o hemorragias en los animales. Así, en especies de mamíferos como el perro y el caballo distintos condicionantes como la edad, el estrés, el ejercicio extenuante y la regulación hormonal, entre otros, pueden modificar la respuesta hemostática.

Factores de la coagulación

La fase plasmática comprende una serie de reacciones en las que participan los denominados factores de la coagulación. La mayoría de los factores de la coagulación se denominan con números romanos (en el orden en el que fueron descubiertos, no en el que actúan en el proceso de la coagulación), indicándose su forma activa con el sufijo "a" después del número romano. Los factores de la coagulación se pueden agrupar en las siguientes categorías según su función (tabla 21.2):

- Enzimas proteolíticas. Se encuentran en el plasma en forma de proenzimas (zimógenos), cuya activación conlleva su escisión proteolítica, desencadenando con su actuación la cascada del proceso de la coagulación. Todas ellas son proteasas con una serina en su centro activo. En este grupo se encuentran la protrombina (factor II), los factores VII, IX, X, XI y XII, la precalicreína y proteínas relacionadas con la inhibición de la coagulación, como la proteína C. Su principal lugar de síntesis es el hígado, siendo fundamental la vitamina K para la formación de la protrombina, de los factores VII, IX y X y de la proteína C en dicha localización. Por ello, la existencia de hepatopatías o déficit en vitamina K puede derivar en alteraciones de la coagulación, aumentando el riesgo de sufrir una hemorragia. Además, las enzimas proteolíticas son las principales dianas terapéuticas en el tratamiento de la trombosis (especialmente la protrombina y el factor X).
- Cofactores. Actúan mediante su combinación con las enzimas proteolíticas formando complejos y facilitando su unión a las superficies celulares en la zona de la lesión vascular. Forman parte de esta categoría el quininógeno de alto peso molecular (HMWK), la tromboplastina o factor tisular (factor III), el calcio (factor IV), los factores V y VIII, y la proteína S, que actúa como cofactor de la proteína C.
- Sustratos directamente implicados en el depósito de fibrina. En esta categoría se encuentran el fibrinógeno, que actúa como sustrato de la trombina para dar lugar a la fibrina, y el factor XIII, que estabiliza el coágulo de fibrina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 21.2 Factores de la coagulación sanguínea.

Función	Factor	Sinónimo	Vía
Enzimas proteolíticas	Factor II	Protrombina	Común
	Factor VII	Proconvertina	Extrínseca
	Factor IX	Factor de Christmas	Intrínseca
	Factor X	Factor de Stuart-Prower	Común
	Factor XI	Antecedente tromboplastínico	Intrínseca
	Factor XII	Factor de Hageman	Intrínseca
	Precalicreína	Factor de Fletcher	Intrínseca
	Proteína C		
Cofactores	Quininógeno (HMWK)		Intrínseca
	Factor III	Tromboplastina, factor tisular	Extrínseca
	Factor IV	Iones Ca^{2+}	Extrínseca, intrínseca y común
	Factor V	Proacelerina	Común
	Factor VIII	Factor A antihemofílico	Intrínseca
	Proteína S		
Sustratos	Factor I	Fibrinógeno	Común
	Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Común

MECANISMO DE LA COAGULACIÓN Y SU REGULACIÓN

Podemos distinguir tres etapas en el proceso de formación del coágulo sanguíneo: formación del activador de protrombina, conversión de protrombina en trombina y conversión de fibrinógeno en fibrina.

Formación del activador de protrombina

La fase inicial de la cascada de la coagulación consiste en la formación del complejo enzimático activador de protrombina (complejo protrombinasa), constituido por el factor X activado, fosfolípidos tisulares y plaquetarios, el factor V activado e iones Ca^{2+}. Dicho complejo activador cataliza la escisión de la protrombina en trombina. La formación del activador de protrombina puede ocurrir por dos vías interrelacionadas que actúan sinérgicamente: la ***vía intrínseca*** o sanguínea y la ***vía extrínseca*** o tisular, que convergen en una ***vía final común***. En dichas vías participan factores activadores liberados por las plaquetas, por los tejidos lesionados y la propia pared vascular, así como factores sanguíneos que reaccionan con la zona dañada del vaso sanguíneo.

Vía intrínseca. La vía intrínseca o sanguínea, también denominada de contacto, se desencadena al contactar la sangre con una superficie diferente al endotelio intacto de la pared vascular. Todos los factores necesarios en el desencadenamiento de esta vía se encuentran siempre circulando en el plasma, siendo su desarrollo mucho más lento que la vía extrínseca. Además, la implicación de la vía intrínseca en el proceso de la coagulación parece ser muy limitada en condiciones fisiológicas, si bien su activación excesiva desempeña un papel importante en el desarrollo de trombosis asociada a situaciones patológicas, como infecciones. Podemos distinguir tres etapas en la vía intrínseca, que secuencialmente consisten en la formación del factor XIa, la activación del factor IX y, finalmente, la formación del factor Xa (figura 21.4). La primera fase se desencadena cuando un complejo de iniciación, formado por la precalicreína, el quininógeno de alto peso molecular y los factores XI y XII de la sangre, entra en contacto con superficies con carga negativa. En dicho proceso se produce la activación

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de la precalicreína a calicreína por acción del factor XII (factor de Hageman o factor de contacto), cuya configuración molecular se modifica en contacto con dichas superficies, en la denominada activación por contacto. El factor XII es activado proteolíticamente a su vez por la propia calicreína, ejerciendo una retroalimentación positiva sobre la activación de la precalicreína. Como aparece indicado en la figura 21.4, en una segunda fase de la vía intrínseca el factor XII activado es capaz de activar al factor XI, que a su vez activa al factor IX, en presencia de iones Ca^{2+}. El HMWK, que es activado por el factor XIIa, actúa como transportador de la precalicreína y del factor XI, siendo necesario en la activación de este último por el factor XIIa.

Tras dicha cascada de reacciones enzimáticas, el proceso finaliza con la activación del factor X por acción del factor IXa, que desempeña su función activadora en asociación con el cofactor VIII y en presencia de iones Ca^{2+}, formando junto con el propio factor X un complejo denominado "tenasa" (*ten asa*, en referencia al factor X), que se une a los FL de la superficie de las plaquetas activadas. El factor VIII, transportado por el FvW, se activa proteolíticamente por acción del factor Xa, momento en el que actúa como receptor para los factores IXa y X, lo que supone un mecanismo de retroalimentación positiva. La activación del factor VIII a VIIIa tiene lugar a concentraciones bajas de trombina, ya que a concentraciones elevadas la trombina es capaz de inactivar proteolíticamente al factor VIIIa, como un mecanismo de regulación de la cascada de la coagulación. Es necesario indicar que no está demostrada *in vivo* la implicación del factor XII en la activación de la vía intrínseca. De hecho, los factores de contacto no parecen ser necesarios en esta fase de iniciación de la coagulación, si bien componentes de la vía intrínseca de la coagulación, como los factores VIII, IX y XI, son clave en el mantenimiento de la producción de trombina y en la formación del coágulo, siendo a su vez activados mediante retroalimentación positiva por la propia trombina (figura 21.4).

Vía extrínseca. El proceso de la coagulación se inicia de forma explosiva por esta vía como consecuencia del contacto de la sangre con la tromboplastina o factor tisular (FT) de la pared vascular

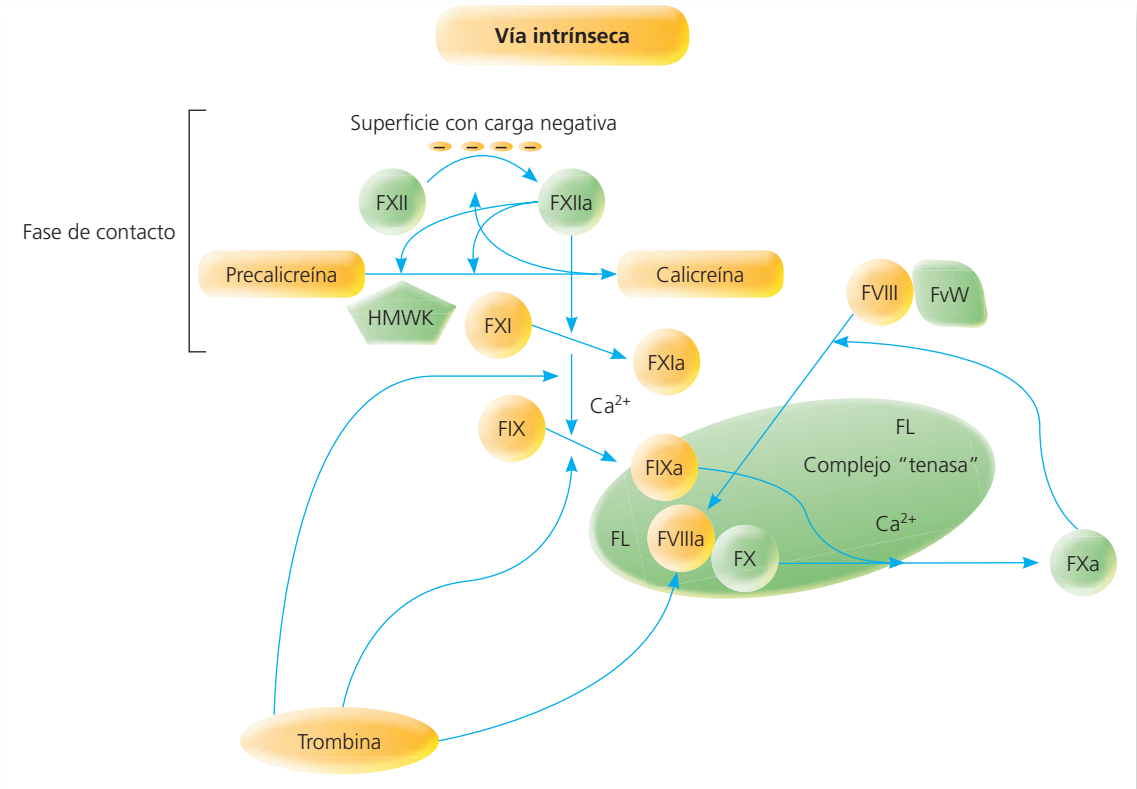


Figura 21.4 Diagrama esquemático que representa las interacciones de los distintos factores que participan en la vía intrínseca de la cascada de la coagulación. Las flechas continuas indican activación. Consultar abreviaturas en el texto del capítulo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

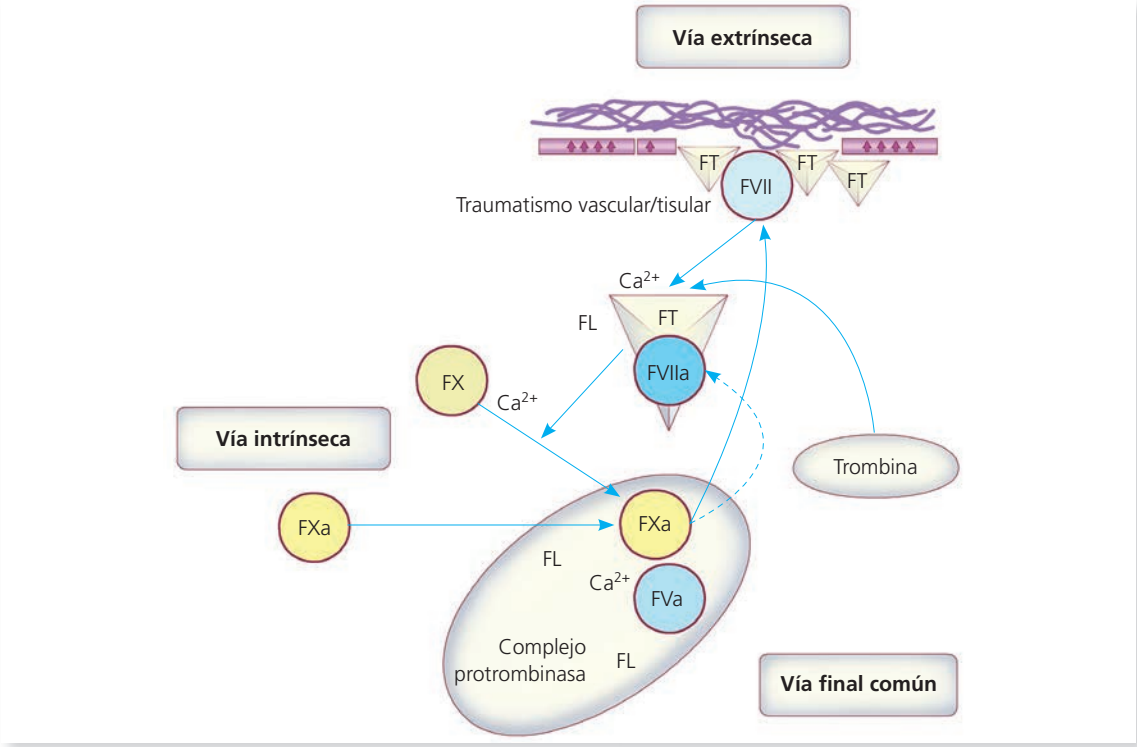


Figura 21.5 Visión esquemática de la convergencia de las vías extrínseca e intrínseca de la fase inicial de la cascada de la coagulación en la vía final común con la formación del activador de protrombina. Las flechas continuas indican activación y la discontinua inhibición. Consultar abreviaturas en el texto del capítulo.

dañada y de los tejidos lesionados, formándose un complejo entre el factor tisular y el factor VII activado (complejo FT-FVIIa) (figura 21.5). La formación de dicho complejo se considera actualmente como la etapa clave de la coagulación sanguínea, siendo el principal y posiblemente único activador de la coagulación *in vivo* en las distintas especies. El factor tisular es una glicoproteína presente en la superficie de distintas células, como las células subendoteliales (fibroblastos y músculo liso) y los leucocitos, formando parte de su membrana, siendo inaccesible al resto de los factores de coagulación en ausencia de alteración vascular. Las células endoteliales también expresan FT en respuesta a un estímulo inflamatorio, quedando expuesto al factor VII. El factor tisular participa como cofactor en la activación del factor VII por la trombina o por el factor Xa, fundamentalmente, y en su forma activada se une al factor tisular en presencia de iones Ca^{2+}, convirtiendo rápidamente el factor X en Xa. En el proceso participan también los fosfolípidos plaquetarios y de las membranas de los tejidos. Existe, por otra parte, un proceso de autorregulación, ya que el propio factor Xa es capaz de hidrolizar la unión del factor VIIa y el factor tisular (figura 21.5). La capacidad del factor Xa de activar al factor VII establece una interrelación en condiciones fisiológicas entre las vías intrínseca y extrínseca, que se refuerza como consecuencia de la habilidad del complejo FT-FVIIa de activar al factor IX, cuya activación parece derivarse también de la acción proteolítica de la propia trombina, creándose una retroalimentación que mantiene la coagulación sanguínea.

Conversión de protrombina en trombina

Las vías extrínseca e intrínseca convergen en una ***vía final común*** en la que el factor X activado, fosfolípidos y el cofactor V, en presencia de iones Ca^{2+}, forman el complejo activador de protrombina o protrombinasa, que desencadena la escisión de la protrombina de la que resulta la formación de trombina, responsable de la activación del fibrinógeno (figuras 21.5 y 21.6). Las plaquetas intervienen en la conversión de la protrombina en trombina no solo mediante la participación de sus fosfolípidos de membrana en el proceso, sino permitiendo que una gran parte de la protrombina se una a receptores específicos de su superficie cuando resulta activada en la lesión vascular. La

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

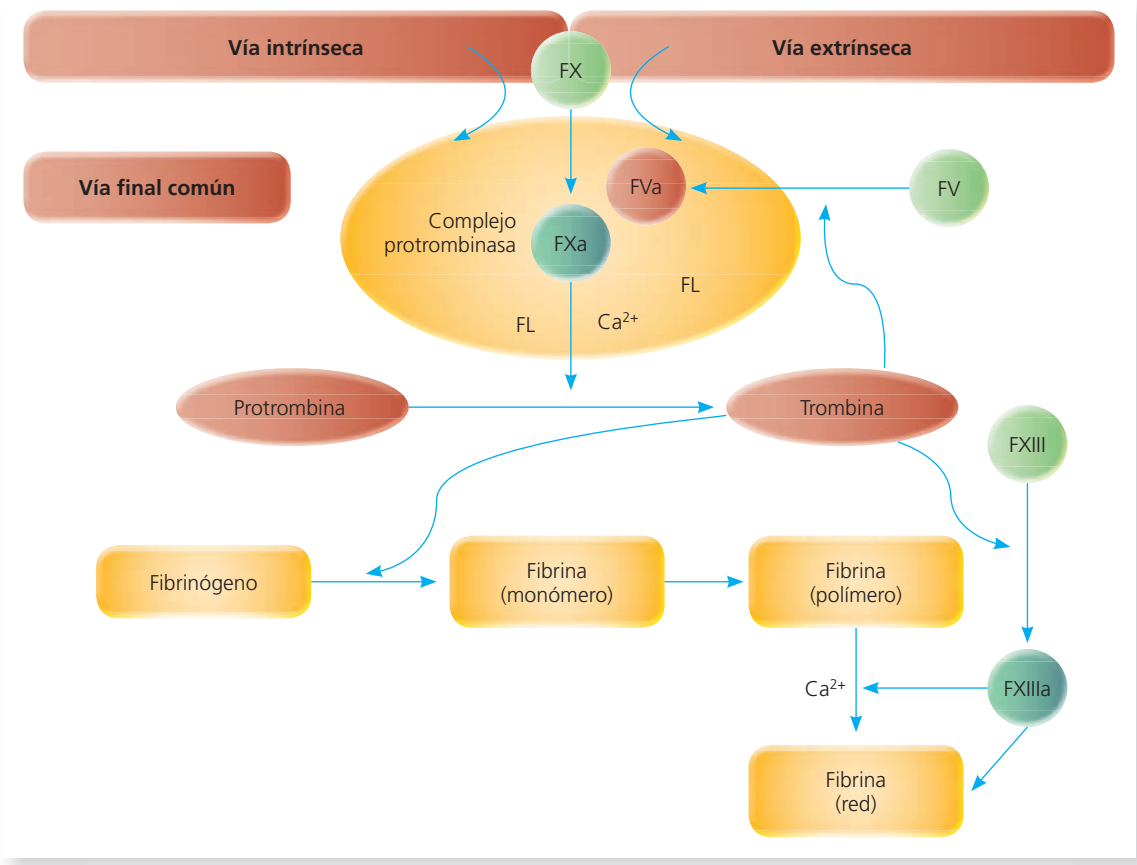


Figura 21.6 Conversión de la protrombina a trombina catalizada por el complejo enzimático activador y posterior formación del coágulo definitivo de fibrina a partir del fibrinógeno. Las flechas continuas indican activación.

formación de trombina por acción del factor Xa en presencia de iones calcio pero sin cofactores es muy lenta para el desarrollo del proceso hemostático, por lo que requiere de la participación del factor V activado, el cual actúa como un acelerador de la activación de la protrombina por la acción proteolítica del factor Xa. A su vez, la propia trombina tiene un efecto de retroalimentación positiva al activar al factor V mediante su acción proteolítica (figura 21.6). La velocidad de formación del activador de la protrombina y su subsecuente conversión a trombina es el principal determinante del tiempo de coagulación sanguínea. Cabe destacar el papel de los iones Ca^{2+} en las reacciones de la coagulación sanguínea, ya que sin ellos no se produce la coagulación por ninguna de las vías.

Conversión de fibrinógeno en fibrina

El fibrinógeno es una proteína dimérica que se produce en el hígado, por lo que una enfermedad hepática puede afectar a su concentración plasmática y, por tanto, afectar al proceso de la coagulación sanguínea. En la formación de la fibrina, la trombina actúa enzimáticamente sobre enlaces arginina-glicina del fibrinógeno, liberando fragmentos peptídicos pequeños (fibrinopéptidos A y B), lo que da lugar inicialmente a una molécula de monómero de fibrina. Dichos monómeros tienen la capacidad de agregarse formando un polímero de fibrina todavía soluble y que forma una malla poco compacta, ya que las fibras de fibrina no se entrecruzan y únicamente se mantienen unidas mediante enlaces de hidrógeno. La trombina, a través de la activación del factor XIII liberado por las plaquetas atrapadas en el coágulo y en presencia de iones Ca^{2+}, desencadena la polimerización de la fibrina mediante la formación de enlaces covalentes entre los hilos de fibrina, que se entrecruzan haciéndose insoluble y compactándose, formando la malla de fibrina que conforma la red del coágulo sanguíneo. El FXIIIa participa asimismo en la estabilización del coágulo de fibrina e impidiendo una respuesta fibrinolítica excesiva (figura 21.6).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Modelo celular de la coagulación

Una visión integrada de los mecanismos involucrados en el proceso de la coagulación sanguínea, superando el modelo clásico de la cascada de la coagulación anteriormente descrita, viene dada por el ***modelo celular de la coagulación***. Dicho modelo, basado en la célula, ayuda a comprender cómo se desarrolla la hemostasia *in vivo* en todos los vertebrados, haciendo referencia al papel clave que desempeñan las superficies de las células implicadas en el proceso de la coagulación y su interacción con los distintos factores involucrados, desarrollando un papel activo en el control de la coagulación. Según el modelo, y de manera muy resumida, la coagulación se desarrolla en tres etapas simultáneas, pero que pueden ser descritas separadamente: *iniciación* (en la que estaría involucrada la *vía extrínseca*), *amplificación* y *propagación de la coagulación* (integrando a la anterior con la *vía intrínseca*). En la etapa de *iniciación* participan el FT expuesto por los distintos tipos celulares. El FT interactúa con el factor VIIa, formándose el complejo FT-FVIIa que cataliza la activación de los factores X y IX. A continuación, el factor Xa interactúa con el cofactor Va para formar el complejo protrombinasa y generar trombina en la superficie de las células que participan en el proceso. Por su parte, el factor IXa difunde hacia la superficie de las plaquetas activadas que se acercan al complejo formado. Además, el factor VIIa puede unirse a las plaquetas activadas sin formar parte del complejo FT-FVIIa y generar más factor Xa. El resultado de la fase de *iniciación* es la formación de trombina en cantidades muy limitadas en la superficie de las células que exponen el FT, facilitando la activación subsecuente de factores de coagulación durante la fase de *amplificación*. En las fases de *amplificación* y *propagación* se forman complejos que consisten en la combinación de los factores IXa y VIIIa, que activan más factor X en la superficie de las plaquetas activadas. Dicho factor X activado se asocia con el factor Va, generando trombina a gran escala, suficiente para formar el coágulo y estabilizar la red de fibrina.

EVOLUCIÓN DEL COÁGULO SANGUÍNEO

Durante la primera hora tras la formación del coágulo sanguíneo se produce la retracción del mismo mediante la contracción de los filamentos del citoesqueleto de las plaquetas integradas en la red de fibrina. Para ello, bajo el estímulo de la trombina y tras el aumento del calcio libre citosólico, se produce la interacción entre la actina, la miosina y la trombostenina de las plaquetas, que tiran de las hebras de fibrina conectadas a ellas en el interior del coágulo. Además, las plaquetas liberan el factor XIII, que intensifica el efecto retráctil. La retracción del coágulo permite su estabilización y la aproximación de los bordes de la lesión de los vasos sanguíneos. En el proceso de la retracción del coágulo se produce la liberación de suero desde su interior, que a diferencia del plasma está desprovisto de todo el fibrinógeno y de la mayor parte de los factores de coagulación, disminuyendo el tamaño del coágulo.

Tras su retracción, a las pocas horas de su formación y durante las siguientes semanas, se produce la invasión del coágulo por fibroblastos que participarán en el cierre definitivo de la pared vascular mediante la formación de tejido conectivo en el interior del mismo. En este proceso participa el factor de crecimiento derivado de plaquetas, involucrado en la reparación de la pared vascular alterada, favoreciendo con tal fin la proliferación de células endoteliales (junto con el factor de crecimiento del endotelio vascular), fibroblastos y fibras musculares lisas vasculares. Cuando el coágulo sanguíneo ya no es necesario se activan factores en el interior del propio coágulo que estimulan su degradación, en la fase de la fibrinólisis, etapa que además desempeña un papel importante en el proceso de reparación del tejido dañado.

FIBRINÓLISIS

La fibrinólisis es el proceso responsable de la degradación enzimática del coágulo de fibrina, eliminando los restos de la circulación cuando la lesión de la pared vascular ha sido reparada. Es la etapa final de la hemostasia en la que se eliminan los depósitos de fibrina cuando han cumplido su misión, asegurándose la restauración del flujo sanguíneo. Dicha etapa se activa en el momento en que se forma el coágulo de fibrina. El paso clave de la fibrinólisis es la activación de la fibrinolisina o plasmina a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno, en un proceso amplificado por la propia fibrina y por la trombina (figura 21.7). La plasmina es una enzima proteolítica que lisa la fibrina (y en menor medida el fibrinógeno y otras proteínas de la coagulación como la protrombina y los factores V y VIII), dando lugar a la producción de los denominados productos de degradación de fibrina-fibrinógeno (PDF), como el dímero-D. El plasminógeno es una proteína monocatenaria de origen hepático

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

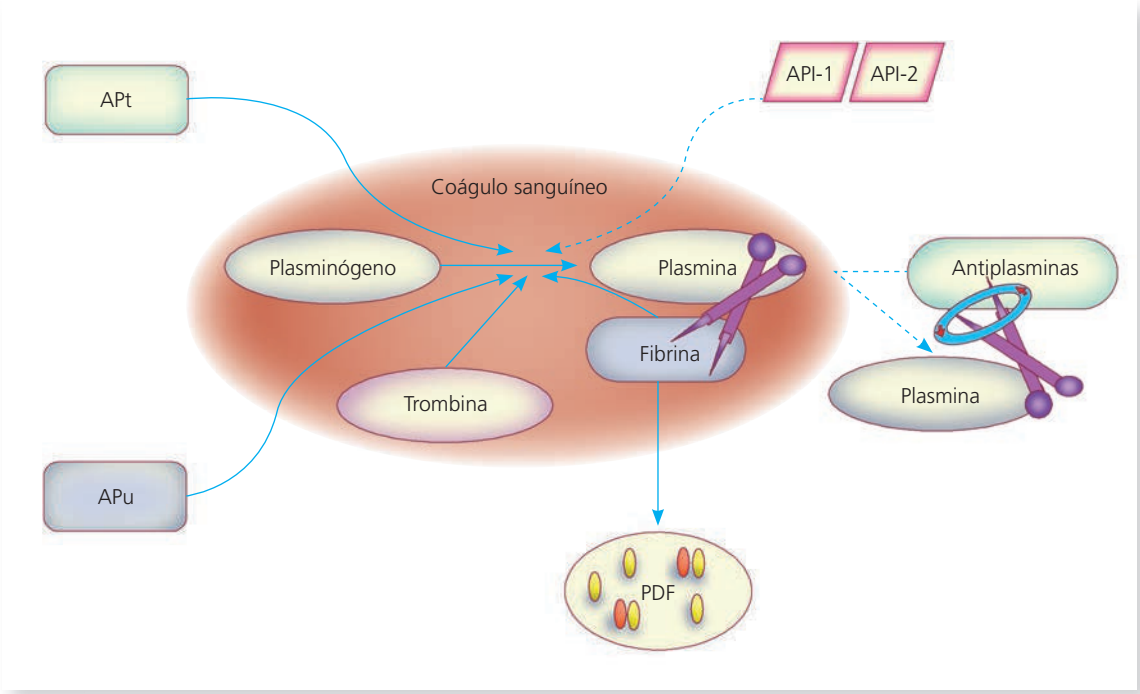


Figura 21.7 Representación esquemática de los mecanismos que participan en el proceso de la fibrinólisis y en su regulación (explicación en el texto). Las flechas continuas indican activación y las discontinuas, inhibición. Consultar resto de abreviaturas en el texto del capítulo.

presente en el plasma, que se incorpora al coágulo sanguíneo al unirse a la fibrina y que al activarse se transforma en una proteína bicatenaria, la plasmina. En la activación del plasminógeno participan dos factores fibrinolíticos, ambos serina proteasas, el activador de tejido plasminógeno (APt), de origen endotelial y principal activador intravascular del plasminógeno en presencia de fibrina, y el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (APu), procedente no solo de las células endoteliales sino también subendoteliales y que es el principal activador extravascular del plasminógeno (figura 21.7). Además, tanto los factores XIa y XIIa como la calicreína pueden participar en el proceso de activación del plasminógeno a plasmina.

Todo el proceso de la fibrinólisis está regulado, por una parte, por la presencia de los inactivadores plasminogénicos 1 y 2 (API-1 y API-2) y, por otra parte, por los antifibrinolíticos o antiplasminas, que son factores inhibidores de la propia plasmina en la sangre, destacando la α2-antiplasmina, que actúa bloqueando el sitio activo de la proteasa. Como la concentración plasmática de antiplasminas es 10 veces mayor que la de plasmina, su neutralización sería muy rápida, haciendo inefectivo el mecanismo fibrinolítico. Por ello, el plasminógeno queda inicialmente incorporado dentro del coágulo de fibrina, protegiéndose de la acción de las antiplasminas circulantes. Así, la plasmina es activada localmente dentro del coágulo de fibrina (figura 21.7). Los PDF generados tras la actuación de la plasmina sobre la fibrina son capaces, a su vez, de actuar sobre el proceso de la coagulación, inhibiendo la agregación plaquetaria, la polimerización de los monómeros de fibrina y la propia acción de la trombina.

Por último, en el conjunto de procesos que llevan a la reparación de la pared vascular y la restauración del flujo sanguíneo, también los fibroblastos y los macrófagos participan en la destrucción del coágulo y la fagocitosis de los restos celulares y de fibrina que formaban parte del mismo.

HEMOSTASIA EN DIFERENTES ESPECIES

Los mecanismos hemostáticos encaminados a evitar la pérdida de sangre tras una lesión vascular han sido estudiados fundamentalmente en vertebrados, en particular en mamíferos y concretamente en el hombre. En general, la correspondencia entre los mecanismos hemostáticos descritos en el hombre y otras especies de vertebrados es muy elevada. No obstante, si bien se observa una gran homología en lo que respecta a los factores procoagulantes y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fibrinolíticos, parece existir una cierta especificidad para cada especie, mostrando patrones diferentes de actividad biológica que se traduce en una distinta capacidad de formar trombina y fibrina.

En cuanto a aspectos concretos del desarrollo del proceso hemostático, en lo que respecta a la hemostasia primaria o fase plaquetaria existen diferencias no solo entre aves y mamíferos, sino entre especies de mamíferos, si bien en todos ellos las plaquetas o trombocitos presentan la capacidad de activarse en presencia de un endotelio dañado, lo que se acompaña de la activación de proteínas plasmáticas. De hecho, los trombocitos de las aves desempeñan funciones muy similares a las plaquetas de los mamíferos, liberando serotonina desde sus gránulos intracelulares al ser activados por la trombina y por el colágeno. La serotonina, a su vez, causa vasoconstricción, agregación trombocitaria y estimula la coagulación sanguínea. Si bien los trombocitos de las aves son capaces de adherirse al fibrinógeno durante el proceso de la coagulación, tienen mayor dificultad para formar agregados estables al presentar menores concentraciones de integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$. Además, tras su exposición al colágeno subendotelial producen factor de crecimiento derivado de plaquetas, que sin duda desempeña un papel fundamental en la reparación de los tejidos. Por otra parte, la coagulación sanguínea en las aves es un proceso más lento que en los mamíferos. Por lo demás, la cascada de la coagulación es muy similar a la descrita en mamíferos, desempeñando un papel fundamental en la misma la vía dependiente de la tromboplastina o factor tisular expuesto en la superficie de las células activadas. En lo que respecta a los reptiles, las proteínas involucradas en la coagulación sanguínea son similares a las descritas en mamíferos, si bien su concentración puede ser muy diferente, como en el caso de la protrombina, el factor V o el fibrinógeno, presentando una menor capacidad de formar fibrina que la sangre de los mamíferos.

Respecto a las alteraciones de la hemostasia en mamíferos, estos pueden presentar episodios hemorrágicos tanto espontáneos, como derivados de un traumatismo en respuesta a defectos hereditarios y adquiridos de los factores de coagulación y de la función plaquetaria. Como en el hombre, la alteración heredada de la hemostasia más común en el perro es la enfermedad de Von Willebrand, en la cual el FvW es cualitativamente o cuantitativamente anormal, afectando a la adhesión plaquetaria que puede acompañarse de un déficit en la actividad del factor VIII. Dicha enfermedad ha sido descrita, aunque más raramente, en cerdo, gato, caballo y ganado bovino. Las hemofilias A y B, deficiencias heredadas en los factores VIII y FIX, respectivamente, están descritas en distintas razas de perros, siendo uno de sus principales defectos de la coagulación, si bien son infrecuentes en gatos, caballos y ganado bovino. Además, en animales domésticos se han descrito distintos trastornos no hereditarios asociados a la ausencia del factor V y de protrombina, alteraciones relacionadas con deficiencias de la vitamina K (además de las hereditarias), trombocitopenias y trombocitopatías, así como coagulación intravascular diseminada (CID).

REGULACIÓN DEL PROCESO HEMOSTÁTICO. FACTORES ANTICOAGULANTES

La tendencia de la sangre a coagular está equilibrada *in vivo* por una serie de mecanismos limitantes que tienden a impedir la coagulación dentro de los vasos sanguíneos y a destruir cualquier coágulo que se forme inadecuadamente. Entre los mecanismos reguladores que impiden la coagulación de la sangre en condiciones fisiológicas cabe destacar la propia integridad y características funcionales del endotelio intacto, incluyendo la presencia de la proteína trombomodulina en su membrana, capaz de unirse a la trombina para formar un complejo que inhibe la formación de fibrina, retrasando el proceso de la coagulación. El endotelio vascular produce asimismo inhibidores de la agregación plaquetaria como la prostaciclina o PGI2, que se opone a la acción del TXA2. Además, el endotelio vascular libera una proteína reguladora de la hemostasia, el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) (tabla 21.1), que tras formar un complejo con el factor Xa es capaz de unirse a su vez al complejo FT-FVIIa, bloqueando la vía extrínseca de la coagulación.

Una vez que el proceso de la hemostasia secundaria se ha desencadenado es necesario impedir la expansión de la respuesta de coagulación en el tiempo y en el espacio, con una producción excesiva de trombina que podría derivar en la utilización de todo el fibrinógeno disponible en la sangre. Para evitarlo, es importante que las reacciones involucradas en la ya de por sí limitada activación secuencial de los factores de coagulación se desencadenen en localizaciones celulares concretas, como los fosfolípidos de las plaquetas activadas. A este respecto, la fibrina es capaz de secuestrar trombina en el propio coágulo, limitando su zona de actuación. Además, como se comentó anteriormente, el factor tisular queda expuesto al plasma únicamente en superficies celulares involucradas en un daño vascular.

Cuando los factores de la coagulación abandonan la localización concreta del coágulo son

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

eliminados de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico o bien son inactivados por los factores anticoagulantes, limitando su tiempo de actuación. Así, en el control de la activación de la cascada de la coagulación influye la corta vida media de los factores involucrados, una vez son activados, así como la inhibición de factores de la coagulación activados, principalmente de la trombina, por acción de los sistemas anticoagulantes plasmáticos, que constituyen el principal mecanismo regulador de la coagulación sanguínea. Entre los anticoagulantes se encuentra un grupo denominado genéricamente antitrombinas, con actividad antiproteasa, que contribuyen a la regulación de la hemostasia. La antitrombina III es la más importante de ellas, desempeñando un 70 % de la actividad antitrombínica total del plasma. Se produce en el hígado y en el endotelio vascular (tabla 21.1) y actúa fijándose y bloqueando la actividad enzimática de la trombina que escapa desde el coágulo hacia la circulación. La fijación es facilitada por la heparina, polisacárido sulfatado localizado en la membrana de las células endoteliales y de los mastocitos, que actúa mediante su combinación con la antitrombina, aumentando su eficacia e induciendo la capacidad de la antitrombina III de inhibir mediante su unión a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. Por otra parte, la vía anticoagulante de las proteína C y S, ambas dependientes de la vitamina K, desempeña un papel muy importante en la regulación de la hemostasia. La proteína C, tras ser activada por la trombina en presencia de trombomodulina, se comporta como un anticoagulante natural inactivando a los factores Va y VIIIa, proceso en el que actúa como cofactor la proteína S, aumentando su capacidad enzimática. Asimismo, la proteína C estimula la actividad de los activadores de plasminógeno, además de presentar actividad fibrinolítica.

Por último, como se ha descrito anteriormente, en la regulación del proceso de la coagulación sanguínea desempeña un papel fundamental la destrucción de los coágulos innecesarios mediante los agentes fibrinolíticos. Existe, pues, una permanente actuación de los mecanismos procoagulantes en equilibrio con los anticoagulantes y fibrinolíticos.

EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA

La valoración de la hemostasia en los animales que presentan trastornos hemorrágicos requiere de un proceso sistemático que incluye la realización de una adecuada historia clínica y exploración física, seguidas de pruebas de laboratorio encaminadas a valorar la hemostasia primaria (incluyendo el recuento plaquetario, pruebas de función plaquetaria y ensayo del antígeno del FvW), la hemostasia secundaria (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de coagulación de la sangre total, así como deficiencias en la actividad biológica de factores de coagulación concretos) y la fibrinólisis (concentración de fibrinógeno, tiempo de trombina, PDF y dímero-D), en función del cuadro clínico asociado a hemorragia que presente el animal. De todas ellas, las pruebas más frecuentemente utilizadas para valorar el estado de hemostasia en medicina veterinaria son la determinación del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que evalúan las *vías extrínseca* e *intrínseca* de la coagulación, respectivamente. Para la realización de las pruebas indicadas anteriormente son especialmente importantes los métodos de recogida, manejo y conservación de las muestras de sangre, con el fin de obtener resultados válidos, reproducibles y fácilmente interpretables. Así, es necesario prevenir la coagulación de la sangre mediante la adición de anticoagulantes, siendo el citrato sódico el más adecuado para la posterior realización de las pruebas de coagulación, incluyendo TP y TTPa, y el ácido edético (EDTA), también agente quelante de calcio, el más apropiado para la realización del recuento de plaquetas. Además de las pruebas convencionales, se están desarrollando nuevas aproximaciones para la valoración de la hemostasia, adaptando técnicas como la citometría de flujo, la tromboelastografía, el ensayo trombina-antitrombina o TAT, así como la monitorización de fármacos anticoagulantes en animales con problemas hemorrágicos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Berndt, M.C.; Metharom, P. y Andrews R.K. "Primary haemostasis: newer insights". *Haemophilia.* 20:15-22, 2014.
- Galiani, D. y Renné T. "Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 27:2507-2513, 2007.
- Gentry, P.A. "Comparative aspects of blood coagulation". *The Veterinary Journal*. 168:238-251, 2004.
- Heemskerk, J.W.M.; Mattheij, N.J.A. y Cosemans, M.E.M. "Platelet-based coagulation: different populations, different functions". *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 11:2-16, 2013.
- Herring, J. y McMichael, M. "Diagnostic Approach to Small Animal Bleeding Disorders". *Topics in Companion Animal Medicine.* 27:73-80, 2012.
- McMichael, M. "New Models of Hemostasia". *Topics in Companion Animal Medicine.* 27:40-45, 2012.
- Scanes, C.G. *Sturkie's Avian Physiology,* 6ª edición, 2015. Academic Press, San Diego.
- Smith, S.A. "The cell-based model of coagulation". *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 19:3-10, 2009.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte IV
Sistema cardiovascular

Coordinador:
Francisco Castejón Montijano

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 22

Consideraciones generales sobre la circulación

María Dolores Rubio Luque

Contenidos:

- **Sistema cardiovascular en vertebrados.**
- **Sistema cardiovascular en mamíferos.**
- **El corazón: estructura del corazón en relación con su función, tamaño y nutrición del corazón. Sistema de formación y conducción de la excitación.**
- **Propiedades del músculo cardíaco.**
- **Sistema cardiovascular en vertebrados no mamíferos: aves, peces, anfibios y reptiles.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los animales están constituidos por células que precisan alimentos y principios nutritivos para que pueda realizarse el metabolismo energético y plástico; asimismo, los productos finales del metabolismo deben ser eliminados. La sangre es el principal elemento de transporte de estos principios nutritivos a la célula, al mismo tiempo que elimina los productos finales del metabolismo.

La función de la circulación es satisfacer estas necesidades de los tejidos, así como conducir las hormonas de un sitio a otro del cuerpo y, en general, mantener en condiciones adecuadas los líquidos para el óptimo desarrollo y funcionalidad de la célula.

La circulación difiere según la especie animal. En los invertebrados se observan formas muy variadas; las esponjas y celentéreos carecen de sistema circulatorio y el agua de su cavidad gástrica es la que hace las veces de medio interno. En muchos otros invertebrados como artrópodos y moluscos, el aparato circulatorio es un *sistema abierto*. Los sistemas circulatorios abiertos constituyen un factor que limita el tamaño de los animales, porque resultan menos efectivos para mediar los intercambios de las células con el medio exterior. Otros grupos, como los anélidos, poseen un *sistema circulatorio cerrado*, en el que el medio circulante queda siempre dentro de los vasos, sin bañar directamente a los tejidos (figura 22.1).

En los vertebrados, la circulación corresponde siempre a un sistema cerrado. Las funciones de intercambio entre la sangre y los tejidos se efectúan primero entre sangre y líquido intersticial, a través de las delgadas paredes permeables de los capilares sanguíneos, y luego entre líquido intersticial y células (tema 26).

El concepto de una circulación cerrada fue desarrollado por primera vez en el año 1628 por William Harvey, en su obra *De motu cordis*. Harvey describió ya la diferente misión de arterias y venas, dando a conocer los hechos experimentales que le llevaron a la conclusión de que la sangre circula por todo el organismo. Entre sus experiencias también demostró la acción de bomba del corazón y la función de las válvulas cardíacas. En el año 1661 pudo observar Malpighi la circulación sanguínea, por primera vez, en los capilares pulmonares de la rana. Con ello se aclaró también la hasta entonces debatida cuestión del drenaje de las arterias en las venas.

El sistema circulatorio está formado por una red de vasos denominados, según su calibre y características, arterias y arteriolas (sistema de distribución), capilares (sistema de difusión) y vénulas y venas (sistema de colección).

La denominación de vasos sanguíneos como arterias o venas se orienta según la dirección de la corriente y no según la composición de la sangre contenida en ellas. Las venas llevan la sangre al corazón, las arterias la transportan desde el corazón.

El sistema vascular sanguíneo se dispone en aves y mamíferos en dos circuitos en serie que se denominan respectivamente ***circulación menor*** destinada a la oxigenación de la sangre a nivel de los pulmones, por lo que también se conoce como *circulación pulmonar,* y ***circulación mayor,*** *sistémica o corporal*, encargada de distribuir la sangre oxigenada por todo el organismo.

El órgano impulsor de la sangre es el corazón, el número de cavidades y su disposición determina también los tipos de circulación. Cuando la sangre pasa una sola vez por el corazón en un recorrido circulatorio completo, se habla de *circulación simple*, si por el contrario pasa dos veces, como sucede en las aves y mamíferos, se habla de *circulación doble*. Cuando está mezclada la sangre arterial ya oxigenada y la venosa, se denomina *circulación incompleta*, y si no ocurre esta mezcla, *circulación completa*.

A medida que se va subiendo en la escala zoológica, es mayor la complejidad y eficiencia del sistema

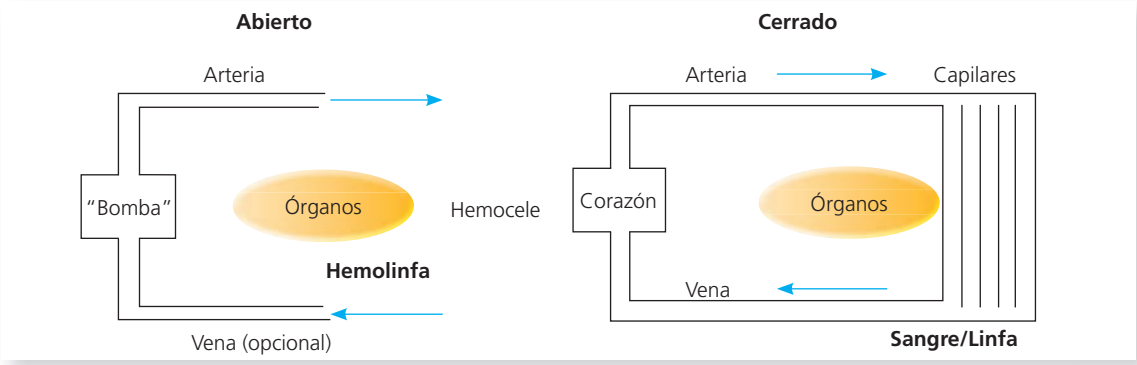


Figura 22.1 Esquema representativo de sistemas circulatorios abiertos y cerrados.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

circulatorio, dependiendo de las necesidades de adaptación a las condiciones de vida. En animales cuya actividad es grande y que por tanto tienen una mayor necesidad de oxígeno, una circulación sanguínea rápida se hace cada vez más necesaria, por lo que todos los animales vertebrados tienen necesidad de bombas sanguíneas potentes (corazones), y de sistemas circulatorios cerrados en los que se desarrollan presiones sanguíneas considerables.

SISTEMA CARDIOVASCULAR EN VERTEBRADOS

El sistema cardiovascular típico de los vertebrados consta principalmente de un corazón que envía la sangre a través de dos circuitos vasculares separados. Uno es el circuito pulmonar (pulmones) o branquial (branquias) y otro es el circuito sistémico. La sangre fluye desde el corazón a los órganos, va a las otras partes del cuerpo y, finalmente, retorna al corazón. Los vasos que llevan la sangre del corazón se llaman arterias y poseen típicamente paredes musculares gruesas. Los vasos que transportan la sangre que retorna al corazón son las venas, que poseen paredes musculares más finas. En ambos circuitos, la sangre de las arterias fluye a las venas a través de delicados vasos sanguíneos, los capilares, de paredes finas (tema 27).

SISTEMA CARDIOVASCULAR EN MAMÍFEROS

El sistema cardiovascular de los mamíferos consta de un corazón, que bombea la sangre a través de dos circuitos cerrados; el circuito pulmonar, que constituye la circulación menor, y el circuito sistémico o corporal, que origina la circulación mayor (figura 22.2).

La circulación menor comienza en el ventrículo derecho y mediante la arteria pulmonar conduce la sangre hasta la red capilar de los pulmones, en los cuales, la hemoglobina de los eritrocitos se transforma en oxihemoglobina y en donde el CO_2 se difunde desde el plasma sanguíneo a los alvéolos (tema 29).

A través de las venas pulmonares llega la sangre a la aurícula izquierda y de esta al ventrículo izquierdo, desde donde es eyectada hacia la arteria aorta para distribuirse a la circulación mayor que riega todo el organismo, volviendo a la aurícula derecha por las venas cavas. El corazón derecho impulsa siempre, por tanto, sangre venosa; el izquierdo, solamente sangre arterial.

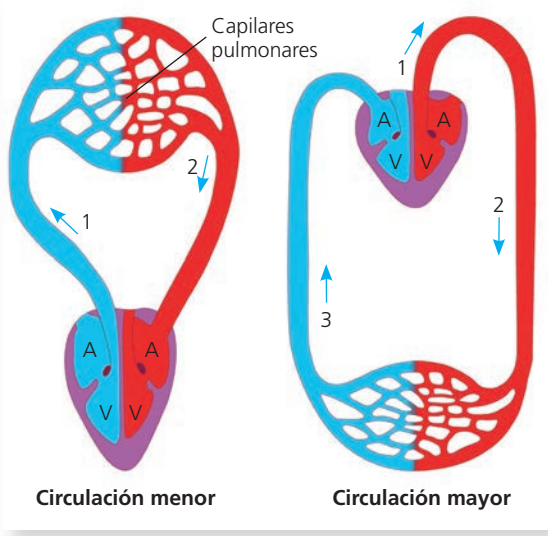


Figura 22.2 Representación de circulación doble y dirección de la sangre en cada uno de los circuitos.

Aproximadamente el 84 % de la sangre del organismo se halla en la circulación sistémica o mayor, correspondiendo solamente a las venas sistémicas el 64 %, el 13 % a las arterias y el 7 % a los capilares y arteriolas sistémicas. El corazón contiene el 7 % de la sangre y los vasos pulmonares el 9 % (figura 22.3).

Resulta sorprendente la baja cantidad de sangre que se encuentra en los capilares de la circulación sistémica. Sin embargo, es aquí donde tiene lugar la función más importante de dicha circulación: la difusión de sustancias e intercambio de las mismas entre los tejidos y la sangre (tema 26).

La circulación de la sangre por el organismo está condicionada por diversas leyes concernientes a la presión y velocidad de la corriente sanguínea. La presión es distinta en los diversos puntos del sistema vascular, por lo que la sangre se dirige hacia los puntos donde la presión es más baja. La presión más alta se encuentra en la aorta durante la contracción ventricular, y la más baja en la confluencia de la vena cava con la aurícula derecha, dándose en ese punto valores negativos debido al efecto succionador de la aurícula. La velocidad de la corriente sanguínea depende del diámetro interno de los vasos (tema 27).

La actividad del corazón y de los vasos está sometida a la regulación de un centro vegetativo situado en el bulbo; así, ante un aumento de carga, el corazón puede aumentar su rendimiento de bombeo, adecuándolo a las necesidades circulatorias del momento. Asimismo, es de gran importancia para la circulación que exista una estrecha asociación entre la función cardíaca y el sistema

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

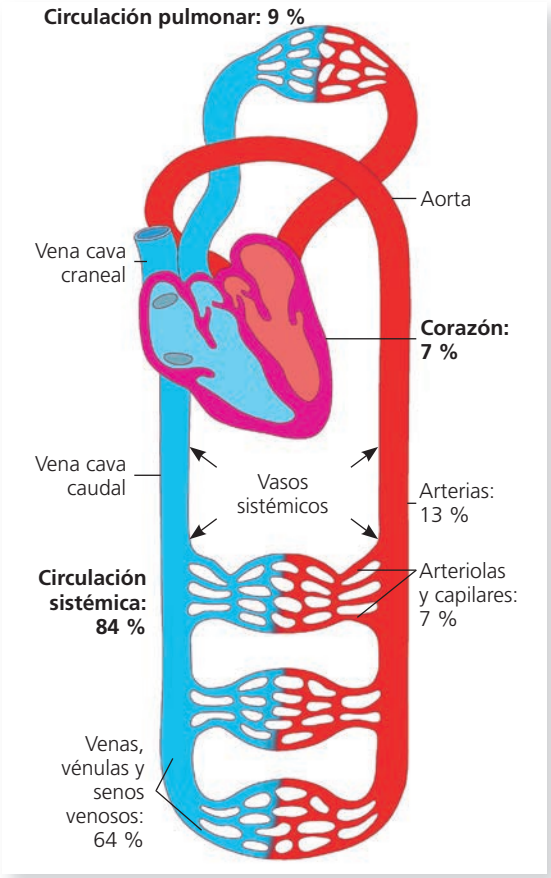


Figura 22.3 Distribución de la sangre (en porcentaje de la sangre total) en los distintos componentes del sistema circulatorio. Modificada de Guyton y Hall, 12ª edición.

vascular. Esta correlación se realiza por vía nerviosa con participación de los centros cardiorregulador y vasomotor del bulbo (tema 25).

La distribución de la sangre a los diversos órganos es diferente según las exigencias de cada órgano, recibiendo estrictamente la sangre que precisa para el mantenimiento de sus funciones. Así, si algún órgano está sometido a sobrecarga funcional su irrigación aumenta merced a mecanismos reguladores (tema 28).

El corazón, el encéfalo y los riñones, reciben una irrigación particularmente intensa (tema 29). El tracto gastrointestinal, la musculatura y la piel se hallan sometidos a notables variaciones de irrigación sanguínea. En la actividad corporal intensa, la irrigación sanguínea aumenta proporcionalmente, igual ocurre en el tracto gastrointestinal. La irrigación de la piel depende de las condiciones de temperatura, humedad, necesidad de retención o eliminación de calor, etc.

La gestación ocasiona una sobrecarga circulatoria, al igual que la secreción de leche supone una irrigación intensa del tejido glandular mamario de las ubres.

EL CORAZÓN

Estructura del corazón en relación con su función

La circulación de la sangre en el cuerpo se mantiene gracias a la actividad del corazón, que mediante continuadas contracciones somete a la sangre a presión, siendo el motor central encargado del movimiento de la sangre.

El corazón está encerrado en una bolsa serosa, *pericardio,* fijada a la cavidad torácica en una situación determinada, según las especies animales, y que limita y contrarresta cualquier posible exceso de dilatación del músculo cardíaco (figura 22.4).

El endotelio del pericardio segrega el fluido pericárdico seroso, que tanta importancia tiene para el deslizamiento del corazón dentro de su bolsa. En la pericarditis y en otras enfermedades por cuerpo extraño, que se presentan ocasionalmente en los rumiantes, aumenta la cantidad de fluido pericárdico producida y la repleción consiguiente constituye un obstáculo para el llenado del corazón.

El *miocardio* (músculo cardíaco) está compuesto por células musculares estriadas agrupadas en haces más o menos voluminosos. Entre las citadas células se interpone el tejido conectivo. Cada célula posee un núcleo central, una membrana plasmática denominada sarcolema y numerosas miofibrillas contráctiles separadas por cantidades variables de sarcoplasma. Entre membrana y membrana se disponen los *discos intercalares,* formaciones

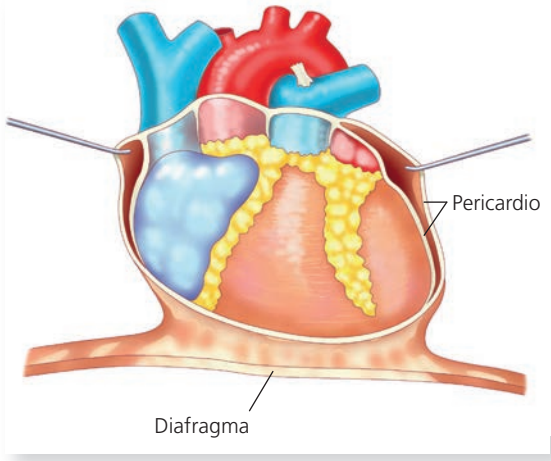


Figura 22.4 Saco membranoso resistente que rodea al corazón. Modificada de Silverthorn, 4ª edición.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

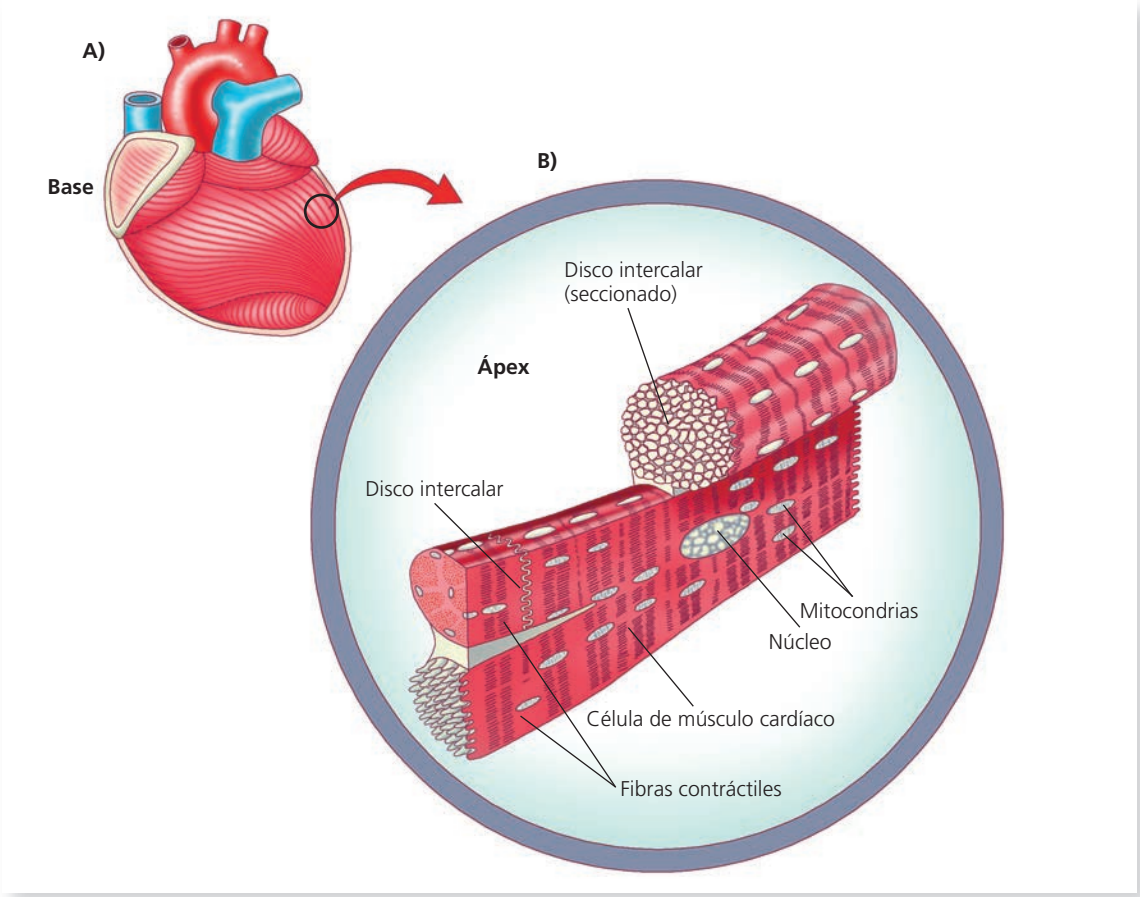


Figura 22.5 El músculo cardíaco (miocardio) está compuesto por células musculares estriadas agrupadas en haces más o menos voluminosos. Entre las membranas celulares se disponen los discos intercalares con uniones que facilitan la propagación de la onda de despolarización. **A)** La disposición espiralada del músculo ventricular permite que la contracción ventricular comprima la sangre desde el vértice del corazón hacia arriba. **B)** Los discos intercalares tienen desmosomas que transmiten la fuerza de una célula a otra y uniones en hendidura que permiten que las señales eléctricas pasen rápidamente de una célula a otra. Modificada de Silverthorn, 4ª edición.

especializadas que unen las células por sus extremos constituyendo largas fibras y cuyas propiedades eléctricas facilitan la propagación de la onda de despolarización (tema 23), comportándose como un *sincitio funcional* (una sola célula), en realidad existen dos sincitios: aurículas y ventrículos. Todas ellas se encuentran separadas unas de otras por los espacios intercelulares, de anchura variable, que se encuentran llenos de colágeno, algún fibroblasto y numerosos capilares (figura 22.5).

La *estructura contráctil* del músculo cardíaco consiste en miofibrillas dispuestas longitudinalmente, que se insertan en la superficie citoplasmática de los discos intercalares. Cada miofibrilla se divide en una serie de unidades repetidas constituidas por sarcómeros, que son la estructura fundamental para la contracción. Todos los sarcómeros que hay en una célula están dispuestos transversalmente, lo que hace que el tejido cardíaco tenga una apariencia estriada (figura 22.6).

Cámaras cardíacas

El corazón se compone de dos cuerpos de bomba estrechamente coordinados llamados *corazón derecho* y *corazón izquierdo*, que a su vez se dividen en *aurícula* y *ventrículo*, comunicados entre sí por una abertura auriculoventricular. Al corazón derecho también se le conoce como corazón venoso, y al izquierdo como corazón arterial.

La separación funcional del corazón en un lado derecho venoso y uno izquierdo arterial se desarrolla durante el nacimiento (tema 29).

La transformación de la circulación durante el parto significa una descarga esencial del ventrículo derecho en comparación con el izquierdo, ya que la resistencia a la corriente del lecho vascular del pulmón es solo de aproximadamente 1/8 de la circulación mayor, por lo que el ventrículo derecho necesita desarrollar menos fuerza para impulsar la sangre por la circulación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

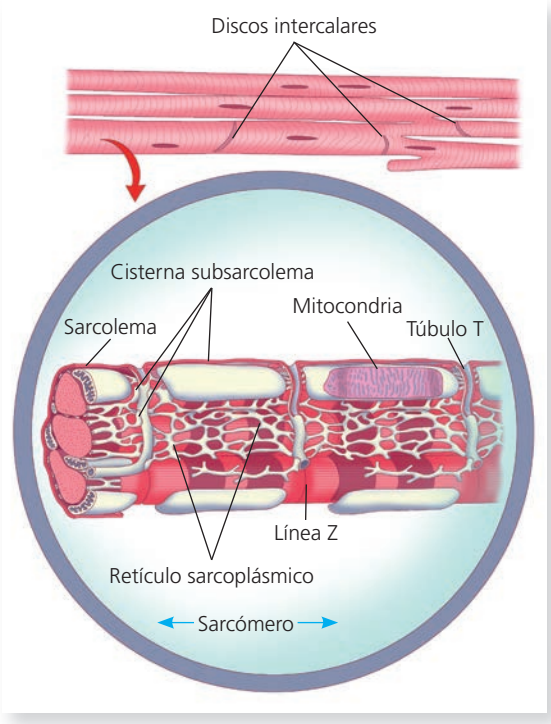


Figura 22.6 Representación del miocardio simulando la observación con el microscopio óptico (haces de células musculares con los discos intercalares) y electrónico. En el diagrama de un sarcómero se identifican las diversas características estructurales que se ven en un corte longitudinal.

La distinta carga de ambos ventrículos produce un mayor crecimiento del ventrículo izquierdo, que está más sobrecargado, y que finalmente alcanza una masa muscular casi tres veces mayor que el derecho.

El miocardio está constituido por un tejido muscular especial (músculo cardíaco), ya mencionado anteriormente. La musculatura de aurículas y ventrículos está separada totalmente por la presencia del *anillo fibroso,* que debe el nombre a su forma anular y está formado por un material fibroso no muscular; está situado entre el miocardio auricular y ventricular y sirve de punto de inserción a las válvulas auriculoventriculares (figura 22.8(c)). La comunicación de continuidad entre el miocardio auricular y el ventricular está representada por el ganglio atrioventricular, del que forma parte el *fascículo de His,* con sus ramas izquierda y derecha (figura 22.9). En los ventrículos, los haces musculares simples se encuentran ordenados en muchas capas de forma muy complicada.

Cuando el corazón late, las aurículas se contraen simultáneamente y, después de una breve pausa, se contraen ambos ventrículos. A continuación sucede una larga pausa durante la cual todo el corazón se encuentra en estado de relajación.

Válvulas cardíacas

Las válvulas cardíacas son unas láminas finas de tejido fibroso flexible, cubierto de endotelio y firmemente unidas a la base de los anillos fibrosos valvulares. Los movimientos de las valvas u hojas de las válvulas son esencialmente pasivos y la orientación de las válvulas cardíacas es responsable del flujo unidireccional de la sangre a través del corazón (figura 22.7).

En el corazón existen dos tipos de válvulas: las válvulas atrioventriculares (AV) o auriculoventriculares y las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) (figura 22.8).

Válvulas auriculoventriculares: cada lado del corazón tiene una válvula entre la aurícula y el ventrículo, conocida como válvula auriculoventricular. Las válvulas auriculoventriculares de los dos lados del corazón son semejantes en su estructura; sin embargo, la válvula derecha tiene tres partes o cúspides, mientras que la válvula izquierda tiene dos. La válvula derecha es llamada por ello *válvula tricúspide*, y la válvula izquierda, *válvula bicúspide* o *mitral* (por su parecido con una mitra).

Ambas válvulas auriculoventriculares son estructuras parecidas a un embudo. Los extremos libres de sus cúspides cuelgan hacia abajo en las cavidades ventriculares y están sujetas por tejido conjuntivo conocido como *cordones* o *cuerdas tendinosas*. En el punto de sujeción de cada uno de los cordones tendinosos a la pared del ventrículo existe un pequeño saliente muscular llamado *papila muscular*, que constituyen los denominados *músculos papilares.*

Cuando los ventrículos se contraen durante la sístole, el aumento de presión dentro fuerza a los extremos de las válvulas auriculoventriculares a juntarse, con lo que las válvulas se cierran y evitan el retorno de la sangre al interior de la aurícula. Si no existieran los cordones tendinosos que sujetan las válvulas a los lados de las paredes ventriculares, las presiones desarrolladas en los ventrículos serían suficientes para volver las válvulas auriculoventriculares hacia dentro de las cavidades auriculares. Durante la contracción ventricular, los ventrículos se acortan y sus diámetros disminuyen. La contracción simultánea de los músculos papilares evita cualquier relajamiento en los cordones tendinosos como resultado del acortamiento ventricular. Cuando los ventrículos se relajan, la presión en su in-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

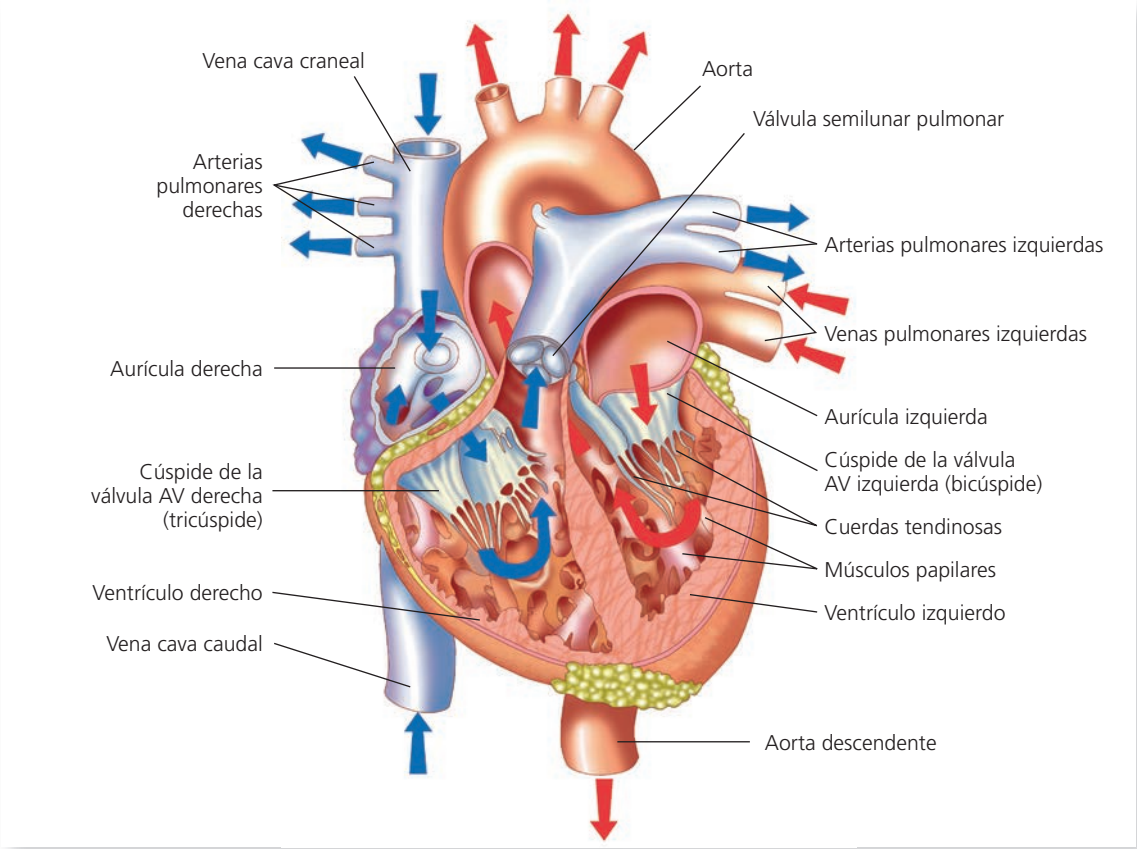


Figura 22.7 Flujo unidireccional de la sangre a través del corazón, debido a la existencia de dos conjuntos de válvulas. Modificada de Silverthorn, 4ª edición.

terior disminuye y las válvulas auriculoventriculares pueden abrirse de nuevo, lo que permite que la sangre pueda pasar a los ventrículos desde la aurícula y desde las venas cavas y pulmonares.

Válvulas semilunares: se encuentran en la arteria pulmonar y en la aorta, justo en el punto de salida de los ventrículos derecho e izquierdo correspondientes; son semejantes en ambos casos, pero totalmente distintas en su estructura. Cada válvula semilunar está compuesta de tres partes parecidas a bolsillos, que se abren directamente hacia fuera desde el ventrículo.

Cuando el ventrículo se contrae, el aumento de presión en el interior fuerza a las cúspides de las válvulas semilunares hacia fuera y contra las paredes arteriales, de este modo la sangre puede ser expulsada hacia la arteria pulmonar y la aorta. Por el contrario, cuando los ventrículos se relajan en diástole, la presión dentro del ventrículo disminuye y, tan pronto como la presión es menor que la presión dentro de las arterias, la sangre intenta volver a los ventrículos y cae en las bolsas de las válvulas, cerrándolas.

Las alteraciones funcionales de las válvulas pueden ser de origen embrionario o como consecuencia de inflamaciones que cursen con lesión valvular. Se manifiestan en forma de estrechamiento (estenosis) o incapacidad total del cierre de sus hojas (insuficiencia). Se presentan, sobre todo, después de enfermedades reumáticas y del "mal rojo" crónico del cerdo; están asociadas a una disminución de la eficiencia cardíaca y conducen a éxtasis retrógrada de la sangre en las aurículas derecha o izquierda en los casos de insuficiencia tricúspide o mitral. Estas alteraciones pueden reconocerse principalmente por los ruidos característicos (soplos) que acompañan a la actividad cardíaca.

Tamaño del corazón

En el adulto, la parte proporcional del peso del corazón respecto al peso corporal es de aproximadamente 0,5 %. El tamaño del corazón varía en las distintas especies animales (tabla 22.1), pudiendo observarse también notables variaciones individuales dentro de una misma especie.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

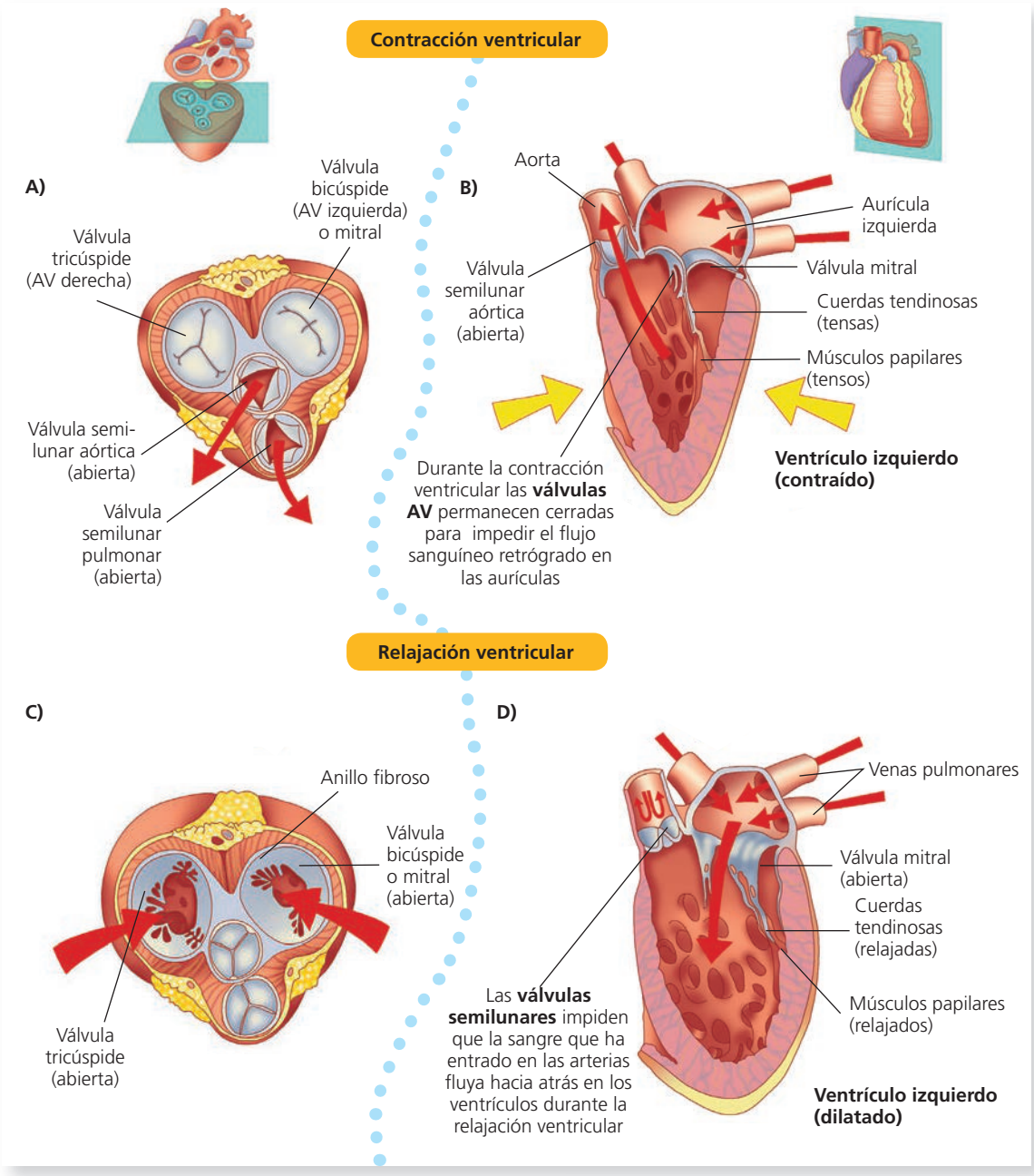


Figura 22.8 **A)** y **C)** Corte transversal del corazón mostrando las válvulas AV como se ven desde las aurículas y las válvulas semilunares desde el interior de las arterias. **B)** y **D)** Corte frontal mostrando el cierre y abertura de la válvula mitral durante la contracción y relajación ventricular. Modificada de Silverthorn, 4ª edición.

Nutrición del corazón

El músculo cardíaco (miocardio) tiene una actividad energética muy grande y, por tanto, necesita un gran aporte de nutrientes, esto hace que el corazón posea una red de irrigación muy densa (tema 29).

El tejido cardíaco es el que presenta la mayor densidad de capilares, el mayor consumo de 0_2 por unidad de capilares y por unidad de peso. En los mamíferos los requerimientos de 0_2 son de 10 a 15 ml/100 gr/minuto, según el rendimiento que se le exija, dependiendo principalmente de la demanda de energía, de la presión sanguínea en los vasos coronarios y del grado de irrigación existente.

Las sustancias utilizadas por el miocardio son glucosa, ácido láctico y ácidos grasos, que al ser metabolizados oxidativamente proporcionan el ATP necesario para la contracción.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 22.1 Peso proporcional del corazón respecto al peso corporal.

Tamaño del corazón	%
Caballo	0,6-0,8
Caballo (pura sangre)	0,8-1
Buey	0,4-0,6
Cerdo	0,3-0,4
Perro	0,6-1
Gato	0,4-0,8
Ganso	0,8
Pato	0,8

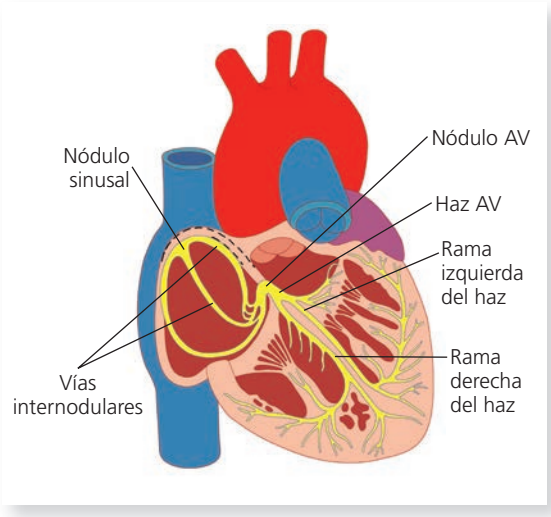


Figura 22.9 Esquema de la distribución del sistema de conducción-excitación en un corte frontal del corazón. Modificada de Guyton y Hall, 12ª edición.

Las investigaciones realizadas en corazones de perros señalaron que se habían utilizado por hora 70 mg de glucosa y 200 mg de lactato por cada 100 gr de tejido miocárdico. Cuando se restringe la aportación de 0_2 al corazón, aumenta la glucólisis y se eleva la cantidad de lactato que pasa a la circulación.

Al igual que ocurre con el músculo esquelético, el ATP constituye la fuente inmediata de energía para la contracción del miocardio, alcanzando normalmente un valor de 5:1 en relación al ADP. Durante la hipoxia disminuye rápidamente el contenido de enlaces fosfato, rico en energía disponible, y lo mismo ocurre con las reservas de glucógeno, reduciéndose con ello la capacidad funcional del corazón.

Para la función del músculo cardíaco es de gran importancia la integridad de la regulación metabólica endocrina, así como el estado funcional del tiroides y de la corteza de las glándulas yuxtarrenales. La carencia de vitaminas del complejo B, y sobre todo de B_1, disminuye la capacidad del miocardio y con ella la función de estos órganos.

Asimismo, para que el miocardio pueda funcionar es indispensable que los iones calcio, magnesio, sodio y potasio, sobre todo, estén presentes y a una concentración determinada en el líquido circulante. Un exceso de iones calcio activa la contracción y, finalmente, detiene la actividad cardíaca en sístole. Los iones potasio, por el contrario, facilitan la relajación del corazón y si están en exceso lo detienen en diástole.

Sistema de formación y conducción de la excitación

Se ha mencionado anteriormente que en el corazón existen dos tipos principales de fibras miocárdicas:

- *Fibras musculares no específicas*, que constituyen las paredes auriculares y ventriculares y de las que depende la contracción del miocardio tanto auricular como ventricular.
- *Fibras musculares específicas*, de las que depende de la formación y conducción de los estímulos eléctricos (figura 22.9).

Los dos tipos de fibras poseen ambas propiedades de conducir y contraerse; sin embargo, las primeras son esencialmente contráctiles y secundariamente conductoras, mientras que las segundas son esencialmente conductoras y poco contráctiles.

Las fibras musculares específicas se agrupan en determinados sitios de corazón formando estructuras bien definidas (tejido nodal), como son:

a) *El nódulo sinoauricular (NSA)*, de Keith y Flack, o nódulo sinusal, se localiza en la unión de la vena cava craneal con la aurícula derecha. Esta estructura tiene la propiedad de producir espontáneamente estímulos eléctricos con un ritmo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

muy regular, que alcanza a todas las fibras del órgano, lo que determina que al NSA se le considere como el "marcapasos" normal del corazón.

Esta propiedad se pudo comprobar al observar que la extirpación o destrucción del nódulo provocaba el cese del latido cardíaco o que este se hiciera más lento. Asimismo, ligeros cambios de temperatura en el nódulo provocan alteraciones del ritmo cardíaco.

b) *El nódulo auriculoventricular* (NAV) o nódulo de Aschoff-Tawara, se localiza en la unión de las porciones posteroinferiores del tabique interauricular con la base de la aurícula derecha. Como todo tejido específico el nodo A-V también puede generar estímulos, por lo que en casos de alguna alteración a nivel de NSA este puede asumir el papel del marcapasos cardíaco, pero con menos efectividad, con lo que las alteraciones del ritmo cardíaco serán muy notables.

Ambos nódulos están conectados entre sí por los *tractos internodales*, también compuestos por tejido específico de conducción. Estos tractos son:

- *Tracto internodal anterior*, que da una rama hacia la aurícula izquierda denominada haz de Bachman y otra hacia el NAV.
- *Tracto internodal medio* o de *Wenckebach*.
- *Tracto internodal posterior* o de *Thorel*.

El nódulo auriculoventricular se continúa con el *haz de His,* que se localiza en la porción membranosa del tabique interventricular. A continuación se bifurca en las ramas derecha e izquierda, que a su vez dan origen a ramas más pequeñas conocidas como *ramificaciones de Purkinje,* que penetran en el miocardio ventricular de dos formas distintas según la especie animal de que se trate (tema 23).

PROPIEDADES DEL MÚSCULO CARDÍACO

El miocardio presenta unas propiedades fundamentales, como son:

- Cronotropismo–automatismo.
- Batmotropismo–excitabilidad.
- Inotropismo–contractibilidad.
- Dromotropismo-conductibilidad.
- Tonotropismo–tonicidad.

Automatismo (cronotropía)

Se ha comentado anteriormente que la fibra muscular cardíaca tiene la propiedad de poder originar dentro de ella misma el impulso que da origen a la contracción, lo que hace que esté dotada de un ritmo propio (automatismo). Esta propiedad aparece ya en los primeros estadios embrionarios, tan pronto como se origina la fibra muscular cardíaca. Cuando el corazón ha completado su desarrollo, se puede comprobar que todas sus regiones no tienen igual automatismo.

En un corazón extraído del cuerpo, lo primero que deja de latir son los ventrículos y luego las aurículas. Una vez que se han paralizado estas partes, todavía se aprecian contracciones a nivel de la desembocadura de las venas cavas, que es donde se encuentra el nódulo sinusal.

Los factores que influyen en el ritmo cardíaco se llaman cronotrópicos.

Excitabilidad (batmotropía)

El corazón no es igualmente excitable en todos los periodos de su actividad. Durante la sístole, el órgano se encuentra en estado refractario absoluto y no responde a ningún estímulo por intenso que sea. En la fase de diástole y en la de reposo, para que el corazón responda al estímulo, este ha de tener una intensidad mínima llamada umbral. A cualquier propiedad relacionada con la excitabilidad cardíaca se le llama batmotropía (*batmos,* umbral).

Contractibilidad (inotropía)

El corazón responde a los estímulos con una contracción del miocardio. Hay diversos factores que influyen en la intensidad o fuerza de contracción y se dice que estos factores tienen efectos inotrópicos (*inos,* fuerza).

Conductibilidad (dromotropía)

Esta propiedad se basa en la particularidad que tienen las fibras musculares cardíacas de permitir la propagación de la excitación que, como se verá en el tema 23, es una onda de despolarización a través de todo el miocardio. La excitación nace en el nódulo sinusal y de allí se propaga por los fascículos que de él parten hasta el nódulo auriculoventricular y a todo el miocardio ventricular, a través del haz de His y red de Purkinje. A esta propiedad conductora se le llama dromotropismo (*dromos,* carrera, recorrido).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cuando el impulso no se trasmite a las distintas regiones cardíacas, se dice que se ha producido un bloqueo.

Tonicidad (tonotropía)

Otra propiedad de las fibras cardíacas es la tonicidad, debido a la cual el corazón, aun en estado de reposo, se encuentra en cierto grado de tensión muscular o de semicontracción. Según Starling, el concepto de tono de corazón es una condición fisiológica, y un corazón sin tono es un corazón fatigado.

SISTEMA CARDIOVASCULAR EN VERTEBRADOS NO MAMÍFEROS

Entre los vertebrados de sangre fría (peces, anfibios y reptiles) el volumen latido, el volumen minuto y la presión sanguínea arterial son, en general, más bajos que entre los vertebrados de sangre caliente (aves y mamíferos) de tamaño corporal semejante. El mantenimiento de la temperatura corporal más elevada permite una actividad más continua y, a su vez, requiere un suministro de oxígeno y de alimentos más rápido a los tejidos, por lo que la presión sanguínea en los vertebrados superiores debe ser elevada y estar sujeta a un mejor control.

Aves

El sistema circulatorio de las aves es prácticamente igual al de los mamíferos, a excepción de pocos detalles que no tienen significado fisiológico; así, en las aves permanece el arco aórtico derecho y desaparece el izquierdo (figura 22.10).

El corazón de las aves es proporcionalmente mayor al de los mamíferos, pero las necesidades para el vuelo son tan grandes, que debe aumentar también la frecuencia del latido, por lo cual la frecuencia cardíaca y la presión arterial en las aves es mayor que en los mamíferos de tamaño parecido, siendo similares los mecanismo reguladores de la presión sanguínea.

A pesar de desarrollar un corazón más grande, tanto el corazón como los vasos sanguíneos están trabajando casi al máximo con el fin de mantener la actividad diaria, por lo que es fácil que en condiciones extremas puedan romperse. Los pavos son las aves más predispuestas a sufrir hipertensión, por lo que a veces pueden mostrar una presión arterial tan elevada como 400 Torr de mercurio.

Peces

El sistema circulatorio típico de los peces consiste en un solo circuito circulatorio formado por una serie de vasos cerrados, por lo que un solo corazón es capaz de mantener la circulación a presiones elevadas, y de este modo es posible una mayor actividad del animal.

El corazón tiene una aurícula, un ventrículo y dos cámaras dispuestas en serie con la aurícula y el ventrículo. La que comunica con la aurícula recibe el nombre de seno venoso y recoge la sangre venosa que pasa desde la aurícula al único ventrículo y, finalmente, a la última cámara llamada bulbo arterial o cono arterial, de donde por arcos vasculares simétricos va hacia las branquias, donde se realiza la oxigenación. Los vasos que salen de las branquias se reúnen a cada lado de las raíces aórticas que confluyen formando un tronco aórtico común, a partir del cual se realiza la irrigación por los diferentes órganos (figura 22.11).

El corazón de los peces recibe inervación del sistema parasimpático por el décimo par craneal (nervio vago), pero parece ser que no recibe inervación simpática. Cuando aumenta la actividad física, la frecuencia del latido no aumenta, no obstante se produce un aumento del retorno venoso por acción

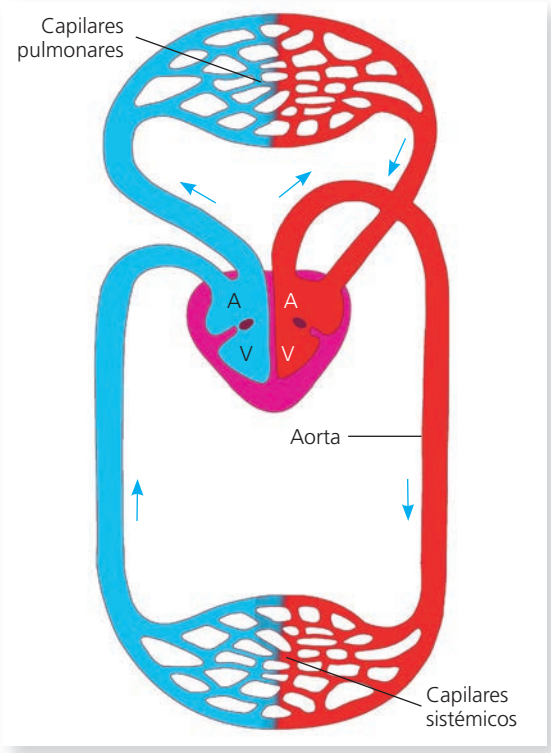


Figura 22.10 Modelo esquemático de la circulación en aves y mamíferos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

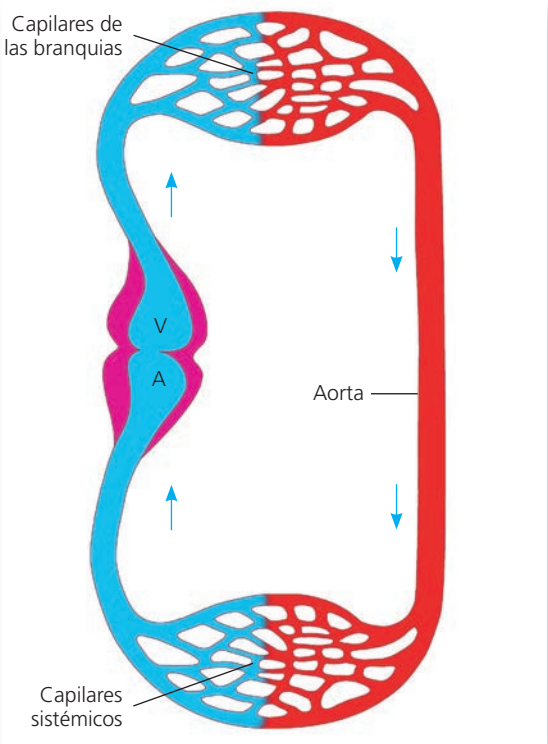


Figura 22.11 Modelo esquemático de la circulación en peces.

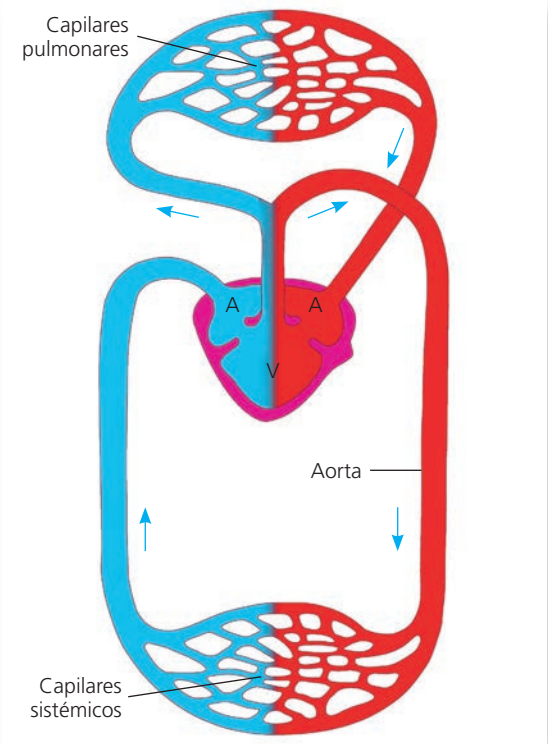


Figura 22.12 Modelo esquemático de la circulación en anfibios.

compresora, lo que da como resultado un aumento del gasto cardíaco debido al efecto Starling (tema 24). La frecuencia del latido también varía algo por los cambios de temperatura ambiental, lo cual es muy importante puesto que las necesidades metabólicas de oxígeno y de alimentos aumentan con la temperatura en los animales de sangre fría.

Un factor limitante de la circulación sanguínea en peces es el hecho de que la sangre vaya desde el corazón a las branquias y después a las arterias sistémicas. La caída de presión impuesta por los capilares branquiales hace que mientras las branquias reciben suficiente circulación y elevada presión, el resto del cuerpo recibe la sangre a baja presión.

Esta caída de presión a través de las branquias resulta felizmente por los dipnoos, ya que alguno de los arcos branquiales de estos *peces pulmonados* carecen de branquias, disminuyendo de esta forma la resistencia branquial. No obstante, el gran avance en la evolución de los dipnoos ha sido la aparición de pulmones como órganos respiratorios accesorios, recibiendo sangre que ya ha pasado por las branquias, pudiendo de esta forma tomar mejor el oxígeno disponible en un medio acuático estancado.

A diferencia de los no pulmonados, la aurícula de los peces pulmonados se divide en dos cámaras, derecha e izquierda, dividiéndose el ventrículo solamente parcialmente.

Anfibios

El sistema circulatorio de los anfibios adultos varía, ya que existen especies que son completamente acuáticas y tienen branquias, mientras que otras son terrestres y dependen de pulmones. Las larvas de todos los anfibios son acuáticas y poseen un sistema circulatorio semejante al de los peces.

Los anfibios anuros (ranas y sapos) pierden sus branquias durante el proceso de la metamorfosis y las reemplazan por pulmones, por lo que su sistema circulatorio es semejante al de los peces pulmonados, aunque carecen de circulación branquial.

La piel también sirve para la respiración y, por esta razón, en los anfibios existe una ramificación de la arteria pulmonar que va a la piel (figura 22.12).

En el corazón de la rana, la aurícula se divide completamente en dos, aurícula derecha e izquierda, mientras que existe un único ventrículo. La válvula espiral de la aorta está aún mejor desarrollada que en los peces pulmonados, y es probable que mínimas cantidades de sangre se mezclen en el ventrículo procedentes de la aurícula derecha y de la aurícula izquierda.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En el corazón de los anfibios existe una circulación doble; la circulación menor llega a los pulmones, mientras que la circulación mayor irriga el resto del cuerpo. Uno de los pares de arcos branquiales da lugar a la arteria pulmonar e irriga el pulmón. El corazón, al ser monoventricular, impulsa siempre una sangre arteriovenosa, mientras que en los peces era únicamente sangre venosa.

El corazón está inervado por nervios del sistema simpático y parasimpático, que funcionan para controlar la presión de la misma manera que lo hacen los mamíferos.

Reptiles

Son también un grupo variado. Los no cocodrilos tienen sistema circulatorio y corazones semejantes a los de la rana y el sapo, excepto que en estos reptiles la piel no desempeña ningún papel en el intercambio respiratorio de gases. Como en los peces pulmonados, el ventrículo está parcialmente dividido, de este ventrículo salen tres vasos: uno, que va a constituir la arteria pulmonar y los otros dos, que son las raíces aorticas del esquema inicial (figura 22.13).

En los cocodrilos, la aurícula y el ventrículo están completamente divididos, de manera que no existe mezcla de sangre oxigenada y no oxigenada. Además, la válvula espiral de la aorta está tan bien desarrollada que esta se divide para forma una aorta independiente y una arteria pulmonar.

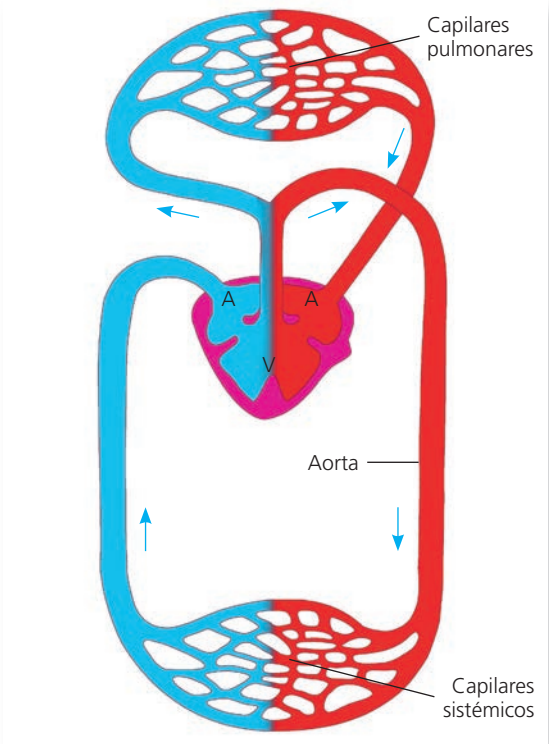


Figura 22.13 Modelo esquemático de la circulación en reptiles.

BIBLIOGRAFÍA

- Berne, R.M. y Levi, M.N. *Fisiología*. 4ª edición, 2006, Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Cunningham, J.G. y Klein, B. *Fisiología Veterinaria*. 4ª edición, 2009. Ed. Elsevier Saunders. España.
- Guyton, A.C. *Tratado de fisiología médica*. 12ª edición, 2004. Ed. Interamericana/McGraw-Hill, Madrid.
- Reece, W.O. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13ª edición, 2015. Ed. Wiley Blackwell. USA.
- Rubio, M.D. "Consideraciones generales sobre la circulación". En: García Sacristán, A. *Fisiología veterinaria.* 1995. Ed. Interamericana/McGraw-Hill, Madrid.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. 4ª edición, 2008. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Swenson, M.J. y Reece, W.O. *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. 2ª edición, Tomo 1, 2005. Ed. Uthea. México.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 23

Electrofisiología del corazón. El electrocardiograma

Rafael Santisteban Valenzuela

Contenidos:

- **Proceso de activación cardíaca.**
- **Electrocardiografía.**
- **Derivaciones.**
- **Descripción del trazado electrocardiográfico.**
- **Arritmias y bloqueos funcionales.**
- **Utilidad de la electrocardiografía.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Funcionalmente, en el corazón se encuentran dos tipos de tejido: la fibra muscular cardíaca, especializada en llevar a cabo la actividad mecánica del corazón (contracción), y el tejido nodal o de Purkinje, especializado en la formación y conducción de las excitaciones; este tejido nodal es el que hace que el corazón sea un órgano automático **(cronotropismo).** Es necesario señalar que ambos tejidos son capaces de realizar los dos tipos de funciones, es decir, las células de tejido muscular son también capaces de conducir y las de tejido nodal, también llamadas marcapaso, tienen capacidad de contraerse.

Las fibras musculares del corazón, tanto específicas como no específicas, muestran en estado de reposo una diferencia de potencial a través de la membrana celular. Para medir este voltaje, se coloca un microelectrodo en la superficie externa de la célula y otro en el interior celular, es decir, en el sarcoplasma. Con esto se comprueba que el interior de la célula es negativo con respecto al exterior. A esta diferencia de potencial se le denomina potencial de reposo transmembrana y en estas condiciones se dice que la célula está polarizada. La célula polarizada es normalmente excitable, por lo que es capaz de responder adecuadamente a un estímulo. Cuando sucede esto se desarrolla el potencial de *acción,* que es el resultado de las modificaciones secuenciales en la permeabilidad de la membrana a los iones Na, Ca, K y Cl. Estos cambios invierten transitoriamente la permeabilidad de la membrana desarrollando el **potencial de acción.** Convencionalmente, se reconocen 4 fases en el potencial de acción:

- **Fase 0:** Una despolarización rápida inicial o pico, que sobrepasa el potencial cero en 20 a 30 mV.
- **Fase 1:** Una repolarización rápida inicial que hace volver a cero el potencial transmembrana.
- **Fase 2:** Una fase lenta de repolarización o meseta.
- **Fase 3:** Una repolarización rápida final que hace volver el potencial de membrana a su nivel de reposo.
- **Fase 4:** El potencial transmembrana diastólico o de reposo.

En las células marcapaso, el potencial transmembrana de la fase 4, debido a la menor negatividad en reposo, es el que disminuye gradualmente hasta un potencial dado (umbral), en el cual se produce la despolarización del "todo o nada" (fase 0) y a continuación se produce la fase 3 de repolarización rápida (figura 23.1).

La forma, duración, nivel de potencial en reposo y amplitud del potencial de acción son características para los diferentes tipos de células miocárdicas, y también entre las distintas especies de mamíferos.

Las ondas de despolarización que atraviesan una fibra miocárdica simple o un volumen sincitial se conducen como frentes móviles entre el miocardio activo y en reposo, produciendo una diferencia de

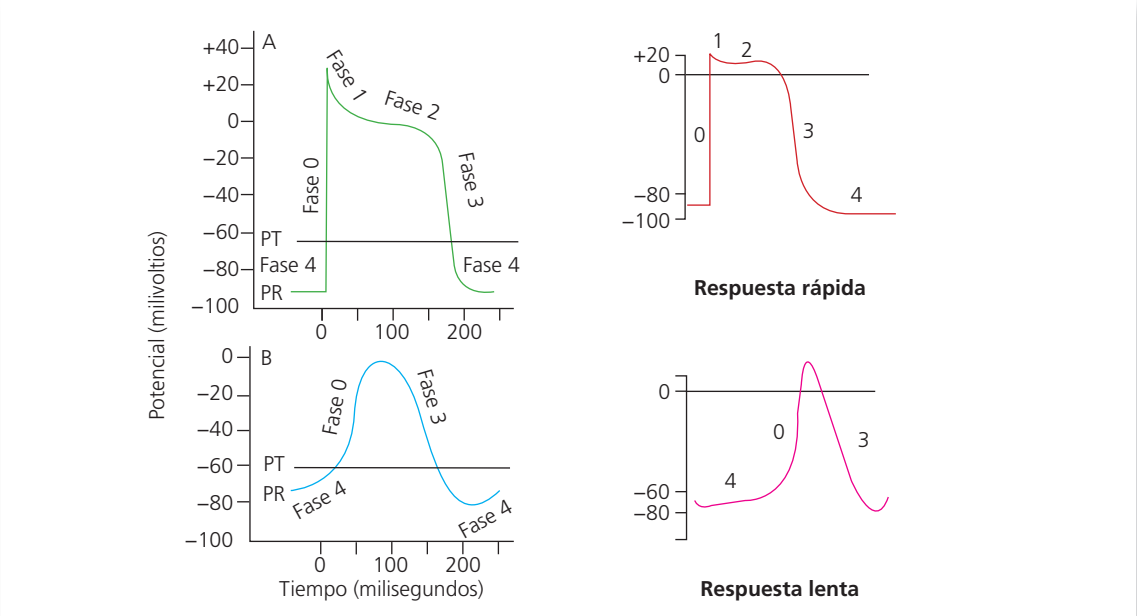


Figura 23.1 Fases del potencial transmembrana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

potencial de aproximadamente 95 mV a través del frente.

Este último potencial es la intensidad de la unidad generadora o dipolo. En un volumen sincitial del miocardio, miles de estos dipolos forman el frente entre los tejidos activos y en reposo. Por tanto, el frente de despolarización va creando una corriente eléctrica a su paso, que al avanzar en forma de onda lleva el polo positivo por delante y el negativo por detrás, produciendo en su trayecto positividad en las zonas hacia las que se dirige y negatividad en las zonas de las que se aleja.

PROCESO DE ACTIVACIÓN CARDÍACA

El corazón se activa como 2 unidades funcionalmente aisladas. Una unidad está compuesta por los 2 atrios y la otra, por ambos ventrículos. Estas 2 unidades están conectadas entre sí por el nódulo atrioventricular.

Los procesos de activación cardíaca (ondas de despolarización) se originan en el nódulo sinoatrial (NSA) o de **Keith-Flack**, de su frecuencia de descarga van a depender la frecuencia y el ritmo cardíacos, por lo que en condiciones normales es el **marcapasos** del corazón. Esta actividad atraviesa los atrios, en primer lugar el derecho y a continuación el izquierdo, propagándose a modo de ondas concéntricas que se emiten radialmente. Debido al poco grosor de las paredes atriales, la activación atraviesa casi simultáneamente el endocardio y el epicardio, tangencialmente a la superficie de los atrios.

Por otra parte, se describe la presencia de tres haces internodales:

- **Craneal**, con dos ramas, una hacia el atrio izquierdo **(haz de Bachman),** y otra hacia el nódulo atrioventricular.
- **Medio,** o tracto de **Wenckebach.**
- **Caudal,** tracto de **Thorel.**

Estos haces de tejido nodal constituyen las denominadas **vías preferenciales de la conducción atrioventricular.**

Tras la activación atrial, la excitación alcanza el nódulo atrioventricular **(Aschoff-Tawara)**, disminuyendo su velocidad de conducción. Tras atravesar el NAV, la velocidad de la excitación se incrementa a lo largo del haz de **His** y se propaga hasta los extremos distales de las fibras de **Purkinje** (figura 23.2).

Sistema eléctrico del corazón

Estas fibras de **Purkinje** se distribuyen desde el endocardio hasta diferentes niveles del subendocardio, subepicardio y epicardio, de tal forma que las distintas especies de vertebrados se pueden clasificar según el grado de penetración de estas fibras en el grosor de la pared miocárdica ventricular.

En la **categoría I** (carnívoros, primates y roedores), las fibras se extienden desde la mitad a un cuarto de la distancia entre endocardio y epicardio.

En la **categoría II** (rumiantes, aves, équidos y suidos), las fibras de Purkinje penetran a través de toda la distancia transmural.

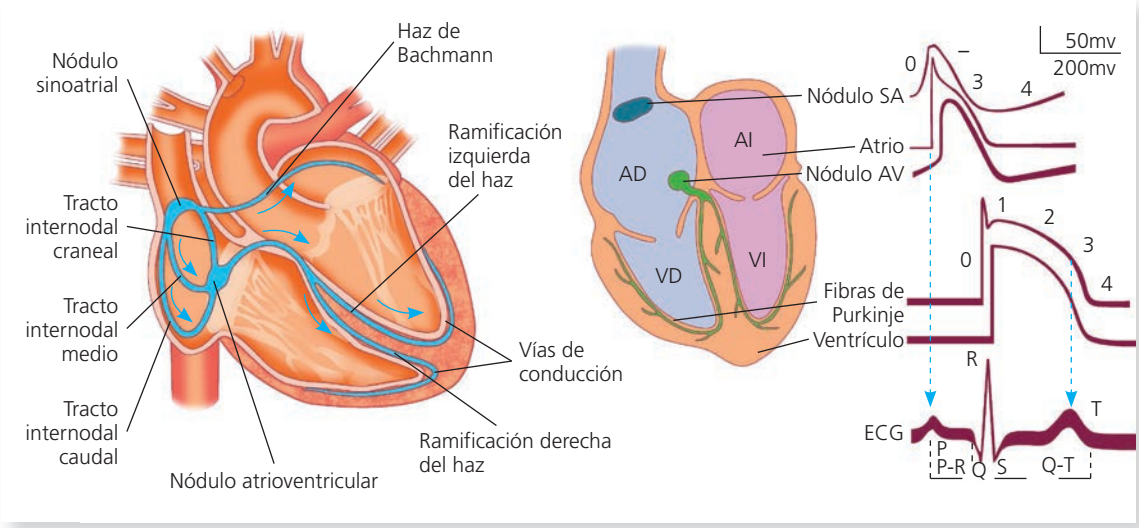


Figura 23.2 Sistema de formación y conducción de las excitaciones en el corazón.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En ambas categorías, la activación comienza en el tercio próximo al vértice del septo interventricular desde ambas superficies endocárdicas y se dirige hacia el centro del septo. Las siguientes áreas ventriculares en despolarizarse dependen de la especie de que se trate.

En las especies de la primera categoría, ambas paredes ventriculares se activan en una dirección general de subendocardio a epicardio. A continuación, las bases del septo interventricular y de ambos ventrículos se activan mediante frentes de despolarización con una dirección general desde el vértice hacia la base. En las especies de la segunda categoría, debido a la mayor penetración de las fibras de Purkinje, la despolarización de las paredes ventriculares se lleva a cabo como una "explosión" de actividad que no genera frente de despolarización debido al alto grado de cancelación que se produce. La activación media y terminal se realiza a través del septo interventricular, con una dirección general del vértice hacia la base y desde el ventrículo izquierdo hacia el derecho (figura 23.3).

Para que los atrios y los ventrículos puedan responder nuevamente a la estimulación, debe producirse una repolarización o restitución al estado pre-excitado de la concentración iónica en el interior de la célula miocárdica. Aunque no se han establecido las vías de repolarización para el corazón de todas las especies, esta se debe llevar a cabo con la misma secuencia temporal que la despolarización, es decir, las zonas que se despolarizan en primer lugar son también las primeras en repolarizarse. Sin embargo, en algunas ocasiones esto no es así, e incluso puede ocurrir todo lo contrario.

Así, en el perro, la secuencia normal de recuperación de la excitabilidad en el epicardio es similar a la de la activación. Por el contrario, en el endocardio las secuencias de activación y recuperación son diferentes y algunas áreas basales recuperan su excitabilidad antes que el vértice, a pesar de haber sido activadas más tarde.

Se ha comprobado que la secuencia de recuperación puede verse afectada por factores como temperatura, presión, tensión de oxígeno, alteraciones electrolíticas y a veces sin que exista una causa aparente. En todo caso, parece que es la distinta duración del potencial de acción, en diferentes áreas del miocardio, la que determina la secuencia del proceso.

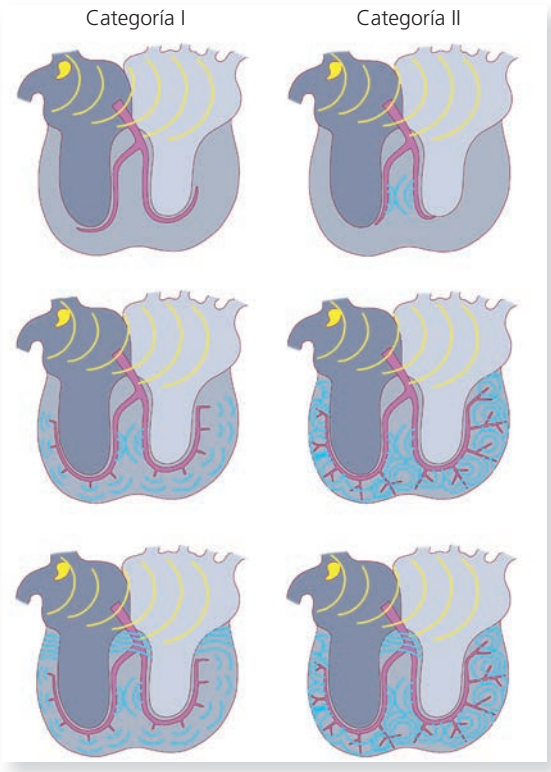


Figura 23.3 Activación cardíaca en las categorías I y II.

ELECTROCARDIOGRAFÍA

Las diferencias de potencial que se originan en la activación y recuperación cardíaca pueden registrarse desde la superficie corporal mediante la implantación de electrodos conectados a un galvanómetro. Estos potenciales eléctricos cardíacos se proyectan en los distintos puntos de la superficie corporal, debido a que el cuerpo actúa como un "volumen conductor".

La forma de un potencial en la superficie corporal está determinada fundamentalmente por tres circunstancias:

1ª La naturaleza del generador eléctrico, o más específicamente, por las vías por las cuales la onda de despolarización viaja a través del corazón.
2ª Las propiedades conductoras de la masa corporal.
3ª La relación entre los puntos de la superficie corporal y el corazón, o más específicamente la relación entre estos puntos y la barrera entre el miocardio despolarizado y no despolarizado.

El voltaje de las deflexiones que se obtienen está determinado por tres factores:

1º La densidad de unidades dipolo que constituyen el frente.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

2º La distancia entre el frente y el electrodo explorador.
3º El número de dipolos que "ve" el electrodo.

El primer investigador que registró estos potenciales desde la superficie corporal fue A. D. Waller, en 1887, usando un electrómetro capilar, y fue también el primero en utilizar el término electrocardiograma.

Posteriormente, en 1903, Willem Einthoven desarrolló el galvanómetro de cuerda, con el que pudo obtener unos trazados más fidedignos de la actividad eléctrica del corazón.

En la actualidad, el electrocardiógrafo es un galvanómetro que traduce las variaciones de potencial eléctrico en oscilaciones de una aguja en sentido vertical; asimismo, posee una serie de electrodos que conectan al sujeto con el electrocardiógrafo.

El electrocardiógrafo posee fundamentalmente tres sistemas:

1. **Sistema de amplificación,** que amplía los pequeños potenciales cardíacos para hacerlos detectables.
2. **Sistema de corrección,** que neutraliza las corrientes parásitas (como los movimientos de la musculatura respiratoria) y normaliza el ECG.
3. **Sistema de inscripción,** normalmente mediante aguja térmica y papel termosensible.

La aguja de inscripción del electrocardiógrafo se desplaza en sentido vertical, de tal manera que cuando el frente de despolarización se dirija hacia el electrodo positivo, se producirá un desplazamiento hacia arriba registrándose una deflexión positiva; por el contrario, cuando el frente de despolarización se aleje del electrodo positivo, se registrará una deflexión negativa. No se registrará ninguna deflexión cuando el frente discurra perpendicularmente al eje de la derivación.

El papel está provisto de una cuadrícula milimetrada que permitirá medir tanto la duración como el voltaje de los diferentes parámetros electrocardiográficos.

El desplazamiento de la aguja en sentido vertical, es decir, la sensibilidad del electrocardiógrafo, se gradúa normalmente de modo que una diferencia de potencial de 1 mV coincida con un desplazamiento vertical de la aguja de 10 mm; esta sensibilidad puede ampliarse a 20 mm/mv o reducirse a 5 mm/mv.

También se puede regular la velocidad del papel, aunque normalmente se utiliza 25 mm/s en especies con frecuencia cardíaca lenta (como el caballo) y 50 mm/s en las de frecuencia cardíaca más elevada, como es el caso del perro.

Existen numerosos tipos y modelos de electrocardiógrafo que van desde el que registra mediante un solo canal en cinta de papel, hasta instrumentos computarizados (Holter) capaces de grabar el registro electrocardiográfico durante largos períodos, que incluso permiten registrar por telemetría y con el individuo en movimiento, lo que es de gran utilidad en fisiología del ejercicio. En la práctica veterinaria de campo, son de gran utilidad los modelos portátiles de pequeño tamaño y capaces de funcionar autónomamente mediante baterías.

Los electrodos que se colocan sobre la superficie corporal (y que ponen en contacto al individuo con el electrocardiógrafo) están unidos al electrocardiógrafo por una serie de cables, cada uno de los cuales tiene un color que va a indicar el lugar de la superficie corporal donde convencionalmente ha de colocarse.

Estos lugares son:

- Miembro torácico derecho, color rojo.
- Miembro torácico izquierdo, color amarillo.
- Miembro pelviano izquierdo, color verde.

Los electrodos de color blanco se colocan en el tórax para la obtención de las derivaciones precordiales, mientras que el de color negro es un electrodo indiferente que sirve para cerrar el circuito y que, normalmente, se coloca en el miembro pelviano derecho en los animales más pequeños y en el cuello en especies de mayor tamaño, como bovinos y équidos.

En cuanto al modo de implantación de los electrodos, es necesario señalar que los sistemas de placas (normalmente autoadhesivas y desechables) utilizados en la especie humana a veces no son útiles en los animales, debido a la presencia del pelo y al mayor grosor de la piel, por lo que hay que recurrir a la utilización de pinzas de diente de cocodrilo en aquellas especies con la piel más delgada, como en los équidos, o a la implantación subcutánea de agujas metálicas en las especies con la piel más gruesa, como bovinos y ovinos.

DERIVACIONES

Los distintos circuitos que se pueden formar al colocar los electrodos sobre la superficie corporal reciben el nombre de derivaciones electrocardiográficas y la línea que une a los puntos de aplicación de los electrodos constituye el eje de la derivación.

La mayoría de las derivaciones utilizadas en los animales domésticos se basan en los sistemas establecidos para la especie humana: las derivaciones

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

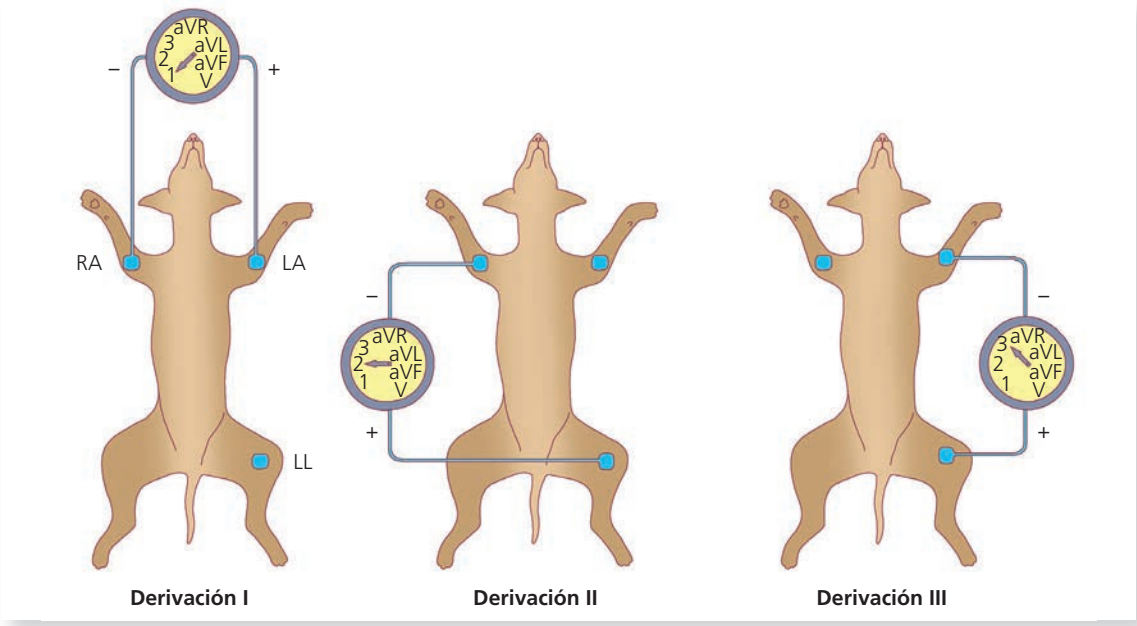


Figura 23.4 Derivaciones bipolares de los miembros.

bipolares y monopolares de los miembros y las derivaciones precordiales.

El primer sistema de derivación fue introducido por Einthoven, en 1903. Se trata de 3 derivaciones bipolares (miden la diferencia de potencial entre el electrodo positivo y el negativo) que llevan su nombre y siguen plenamente vigentes en la actualidad, conociéndose también como **derivaciones bipolares estándar de los miembros.**

Los puntos de aplicación de los electrodos son:

- Miembro torácico derecho (RA).
- Miembro torácico izquierdo (LA).
- Miembro pelviano izquierdo (LL).

Las derivaciones que resultan de la combinación de estos puntos de implantación son:

- **D-I:** M. torácico izquierdo-LA (+)- M. torácico derecho-RA (-).
- **D-II:** M. pelviano izquierdo-LL (+)- M. torácico derecho-RA (-).
- **D-III:** M. pelviano izquierdo-LL (+)- M. torácico izquierdo-LA (-).

Los ejes de las tres derivaciones bipolares de los miembros unidos por sus extremos constituyen el **triángulo de Einthoven.** Este triángulo, que en el hombre tiene una orientación frontal, en el caso de los cuadrúpedos pasa a tener una orientación horizontal, ya que los puntos de aplicación de los electrodos están en el plano horizontal (figura 23.5).

En 1934, Wilson propone las derivaciones monopolares, suprimiendo el electrodo negativo y uniéndolo a lo que él llamó central terminal.

Esta **central terminal** se forma conectando los 3 puntos de aplicación de los electrodos, a un punto 'V' denominado punto cero, de potencial nulo, que se considera teóricamente situado en el centro del tórax. De lo anterior resultan las 3 derivaciones monopolares de los miembros, en las que solo se utiliza un electrodo explorador. Estas derivaciones se denominan del siguiente modo:

- **VR:** Electrodo en miembro torácico derecho.
- **VL:** Electrodo en miembro torácico izquierdo.
- **VF:** Electrodo en miembro pelviano izquierdo.

Estas derivaciones propuestas por Wilson tenían el inconveniente de que el voltaje obtenido era muy pequeño, por lo que en 1947 Goldberger modifica la central terminal de Wilson, suprimiendo la conexión con el miembro explorado y obteniendo de esta forma la ampliación de las deflexiones.

Actualmente las derivaciones monopolares de los miembros que se utilizan son las aumentadas de acuerdo con la técnica de Goldberger, y se designan como, **aVR**, **aVL** y **aVF** (figura 23.6).

También Wilson, en 1934, introduce otro tipo de derivaciones monopolares en las que el electrodo se coloca en el tórax en regiones próximas al corazón; se trata de las derivaciones precordiales, que en la especie humana son seis y se señalan con una V y un subíndice.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

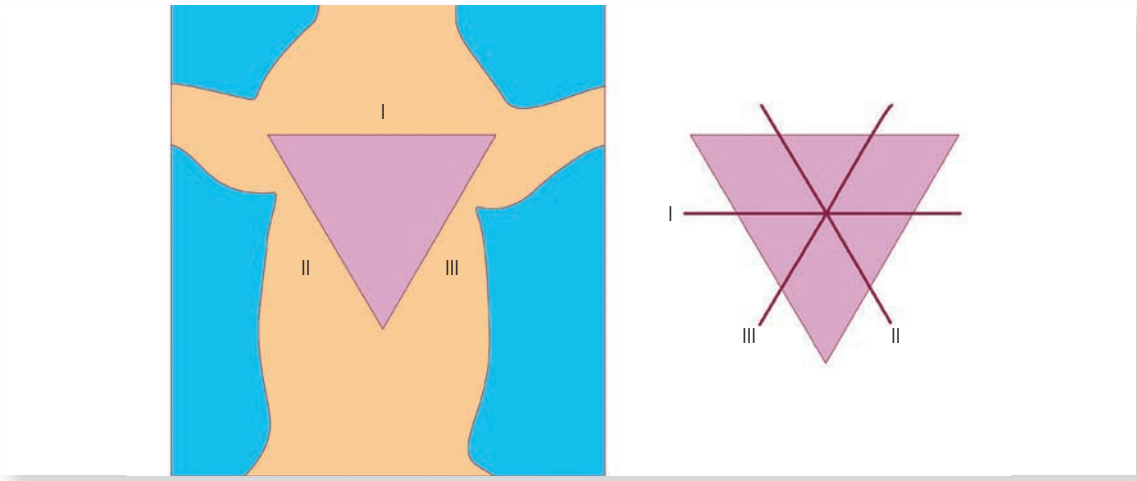


Figura 23.5 Triángulo de Einthoven.

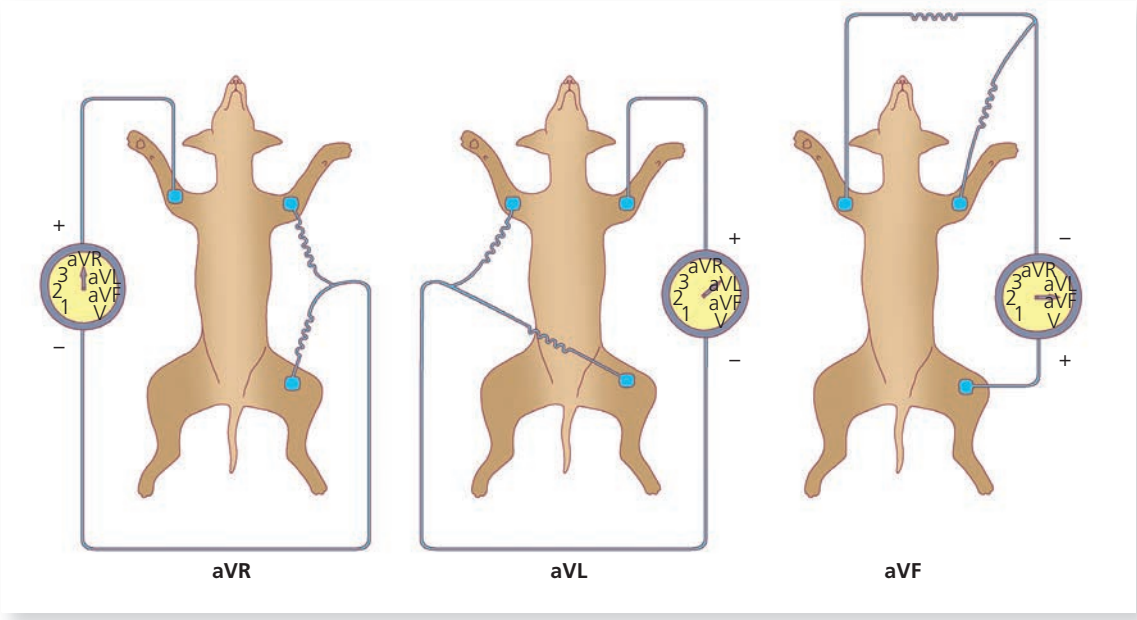


Figura 23.6 Derivaciones monopolares.

Sin embargo, en las distintas especies animales las derivaciones precordiales más comúnmente utilizadas son (figura 23.7):

- **(CV5RL):** Colocando el electrodo en el quinto espacio intercostal derecho, junto al borde del esternón.
- **V2 (CV6LL):** En el sexto espacio intercostal izquierdo, junto al borde del esternón.
- **V4 (CV6LU):** En el sexto espacio intercostal izquierdo, junto a la unión costocondral.
- **V10:** A nivel de la apófisis espinosa de la séptima vértebra torácica.

Asimismo, se utiliza en electrocardiografía animal la derivación A-B (Apex-Base), que en 1968 fue unificada por la Asociación Japonesa de Electrocardiografía Animal como una derivación bipolar común, cuyo eje coincide con el eje longitudinal cardíaco, colocándose el electrodo positivo en el vértice (apófisis xifoides del esternón) y el negativo en la base del corazón (primera vértebra torácica).

Todos los sistemas de derivación descritos anteriormente proporcionan información de la actividad eléctrica cardíaca en un solo plano (bipolares y monopolares en el plano horizontal y precordiales en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

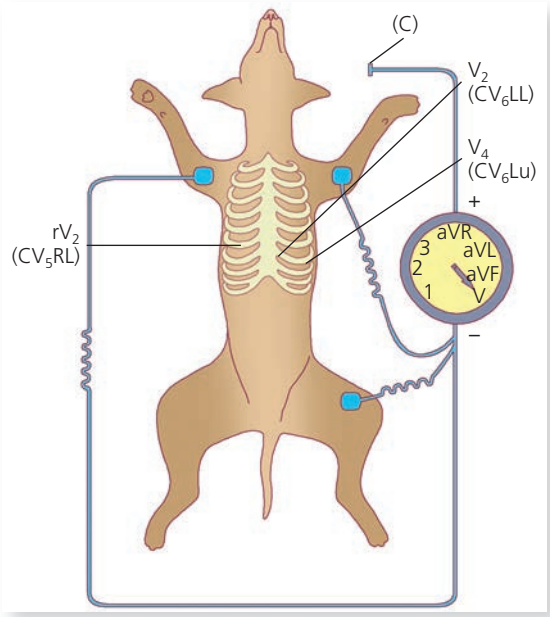


Figura 23.7 Derivaciones torácicas.

el transversal). Teóricamente, un sistema de 3 derivaciones, en el que se pueda registrar la actividad eléctrica del corazón como si se proyectase sobre los planos horizontal, frontal y sagital del cuerpo, podría registrar cualquier diferencia de potencial producida durante el ciclo cardíaco. Este sistema sería un sistema ortogonal, ya que los ejes de las derivaciones forman ángulo recto entre ellos.

Sin embargo, es difícil establecer un verdadero sistema ortogonal de derivación, por lo que en 1964 Hamlin y Smith proyectan un sistema ideal de colocación de los electrodos con las siguientes características:

a) Todos los ejes de las derivaciones son mutuamente perpendiculares, al menos con respecto al torso.
b) Todos los ejes de las derivaciones se interceptan en la región del corazón.
c) Los electrodos se colocan tan equidistantes del corazón como sea posible.

Este sistema de derivación se denomina **semiortogonal** y está constituido en la práctica por las derivaciones **I, aVF** y **V10** (figura 23.8)**.**

La derivación I permite estimar el componente X (izquierda-derecha).

La derivación aVF se utiliza para medir el componente Y (cráneo-caudal).

La derivación V10 determina el componente Z (dorso-ventral).

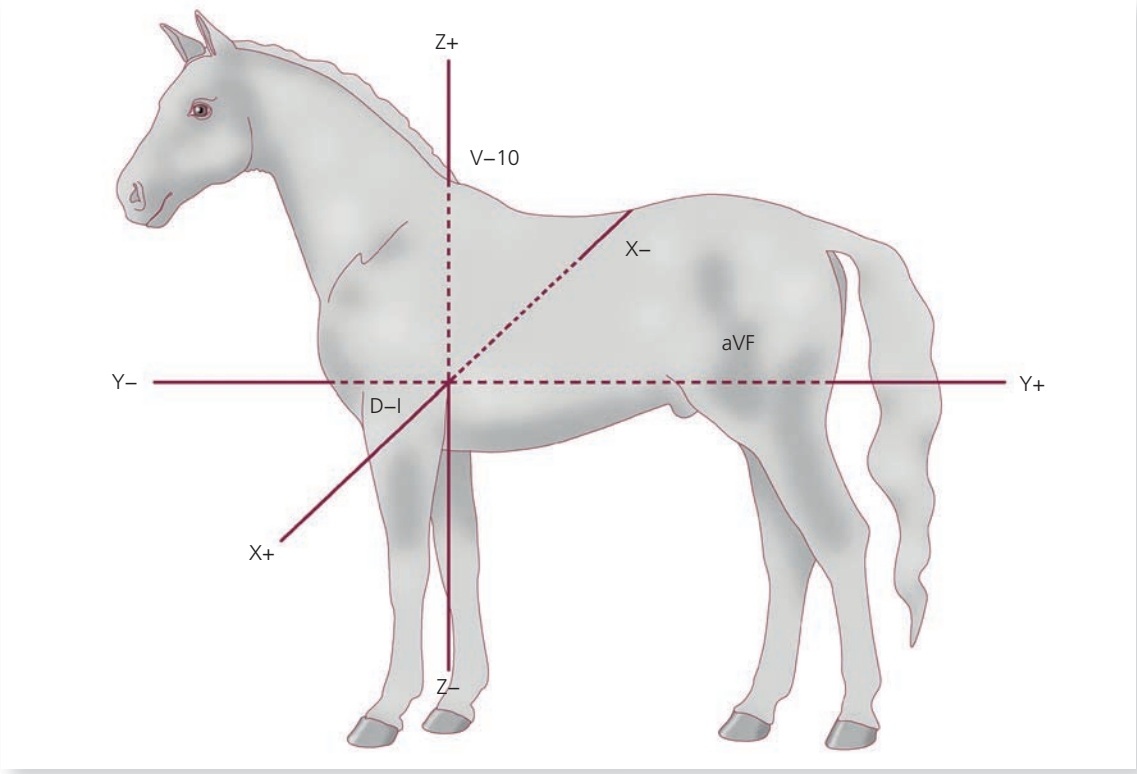


Figura 23.8 Sistema semiortogonal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

DESCRIPCIÓN DEL TRAZADO ELECTROCARDIOGRÁFICO

El electrocardiograma contiene 3 componentes principales durante cada ciclo cardíaco:

- El establecido por la activación atrial.
- El producido por la activación ventricular.
- Y el resultante de la recuperación ventricular.

De acuerdo con la nomenclatura establecida por Einthoven, las ondas de un ECG se denominan del modo siguiente:

- **Onda P:** Es el componente originado por la activación atrial.
- **Complejo QRS:** Representa la activación ventricular. En este complejo, la *onda Q* se define como toda onda negativa que no va precedida de una onda positiva; o*nda R* es cualquier onda positiva del complejo ventricular y *onda S* es toda onda negativa del complejo ventricular que sí va precedida de una onda positiva.
- **Onda T:** Está originada por la recuperación ventricular.

A veces, tras la onda **T** aparece un pequeño potencial, que se denomina **onda U,** y aunque su origen es incierto, parece probable que se deba a la despolarización de los músculos papilares.

Cada onda o grupo de ondas está separado del precedente y siguiente por una línea horizontal en la que no se observa actividad eléctrica alguna. Esta línea se denomina línea isoeléctrica, línea de referencia, línea de base o línea cero. Las ondas que se inscriben por encima de esta línea se señalan como positivas y las que lo hacen por debajo son ondas negativas. Las ondas positivas se obtienen cuando el frente de activación se acerca al electrodo positivo y si se aleja, se registrará una onda negativa.

Las partes de línea isoeléctrica que se encuentran entre las ondas, reciben el nombre de **segmentos electrocardiográficos;** en un ECG existen tres segmentos:

- Segmento P-Q o P-R: entre el final de la onda P y el principio de la onda Q; representa el tiempo de conducción atrio-ventricular. Cuando no existe onda Q, se denomina segmento P-R.
- Segmento S-T: entre el final de la onda S y el inicio de la onda T; es el tiempo que transcurre desde el final de la activación de los ventrículos, al inicio de su repolarización.
- Segmento T-P: va desde el final de la onda T al inicio de la onda P de la revolución cardíaca siguiente, por lo tanto, es el tiempo entre dos ciclos cardíacos consecutivos.

Además de las ondas y segmentos, en el electrocardiograma se describen también los intervalos, que se diferencian de los segmentos en que incluyen la duración de una o más ondas.

En un trazado electrocardiográfico se describen los siguientes intervalos (figura 23.9):

- Intervalo P-Q, que comprende la onda P y el segmento P-Q, y representa la sístole eléctrica atrial.
- Intervalo QRS, que representa la duración de la activación ventricular.
- Intervalo Q-T, que incluye la duración de QRS, segmento S-T y onda T, y se corresponde con la sístole eléctrica ventricular.
- Intervalo R-R, que es el tiempo transcurrido entre 2 ondas R consecutivas y representa la duración de un ciclo cardíaco completo.

En el electrocardiograma se puede analizar la duración de ondas, segmentos e intervalos y el voltaje y morfología de las ondas.

La duración de ondas, segmentos e intervalos, así como la de un ciclo completo y la frecuencia cardíaca, se miden en sentido horizontal, teniendo en cuenta la velocidad con que discurre el papel.

La duración de un ciclo cardíaco completo va desde el principio de una onda P al principio de la onda P de la revolución cardíaca siguiente, aunque generalmente se utiliza el intervalo R-R porque es más fácil de medir.

También en sentido horizontal se puede determinar la frecuencia cardíaca, para lo que existen numerosos sistemas, siendo el más utilizado el que consiste en medir en milímetros la distancia que ocupan 10 intervalos R-R, dividir por su duración y multiplicar por 60. La duración se establece conociendo la velocidad de registro.

El voltaje se mide en sentido vertical, teniendo en cuenta la calibración del electrocardiógrafo que, como se señaló anteriormente, suele ser de 10 mm/mv, con lo que a cada milímetro correspondería una diferencia de potencial de 0,1 mv.

Morfología

La figura 23.10A muestra las distintas morfologías que pueden presentar las ondas P y T. Estas pueden ser simples, cuando presentan un solo componente, y dobles, si presentan dos componentes. Si se inscriben por encima de la línea isoeléctrica son positivas, y negativas si lo hacen por debajo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

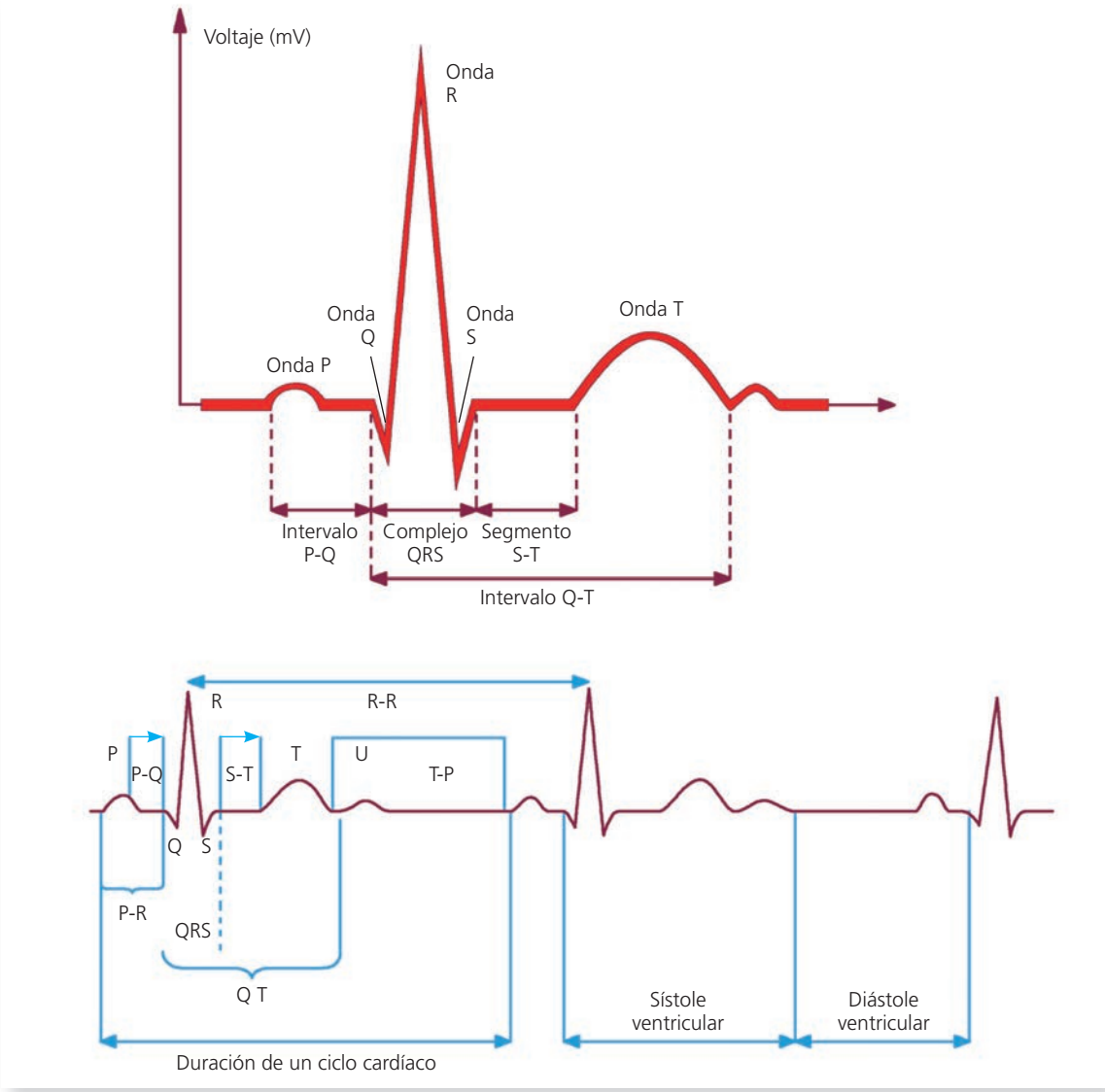


Figura 23.9 Trazado electrocardiográfico.

Cuando se trata de ondas dobles, se pueden distinguir aquellas en las que ambos componentes tienen la misma polaridad, que se denominan ondas *bífidas,* y aquellas en las que cada uno de los componentes tiene distinta polaridad, que son las ondas *difásicas.*

La figura 23.10B muestra algunas de las configuraciones que puede presentar el complejo QRS, que son muy variadas dependiendo de la derivación empleada, edad, especie y otras circunstancias. En el complejo ventricular, las ondas con un voltaje igual o inferior a 0,4 mV se señalan con letras minúsculas y las de un voltaje superior, con mayúsculas.

En los trazados electrocardiográficos pueden presentarse en condiciones normales diversas variaciones condicionadas por distintos factores.

Uno de los factores principales que afecta a la forma del ECG es la especie; la figura 23.11 ilustra las diferencias entre animales pertenecientes a distinta categoría según la penetración de las fibras de Purkinje en el miocardio ventricular. En la parte superior se muestra el ECG de un caballo (categoría II), en derivación V10, y en la parte inferior el de un perro (categoría I), en la misma derivación. Destaca la distinta morfología del complejo QRS, lo que refleja la diferencia en los procesos de activación ventricular.

Otros factores que van a tener influencia sobre el trazado electrocardiográfico son la edad y el ejercicio físico; de un modo general, cuanto más joven es un individuo mayor es el voltaje de las ondas, mientras que la taquicardia de esfuerzo hace que se acorten, sobre todo, los segmentos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

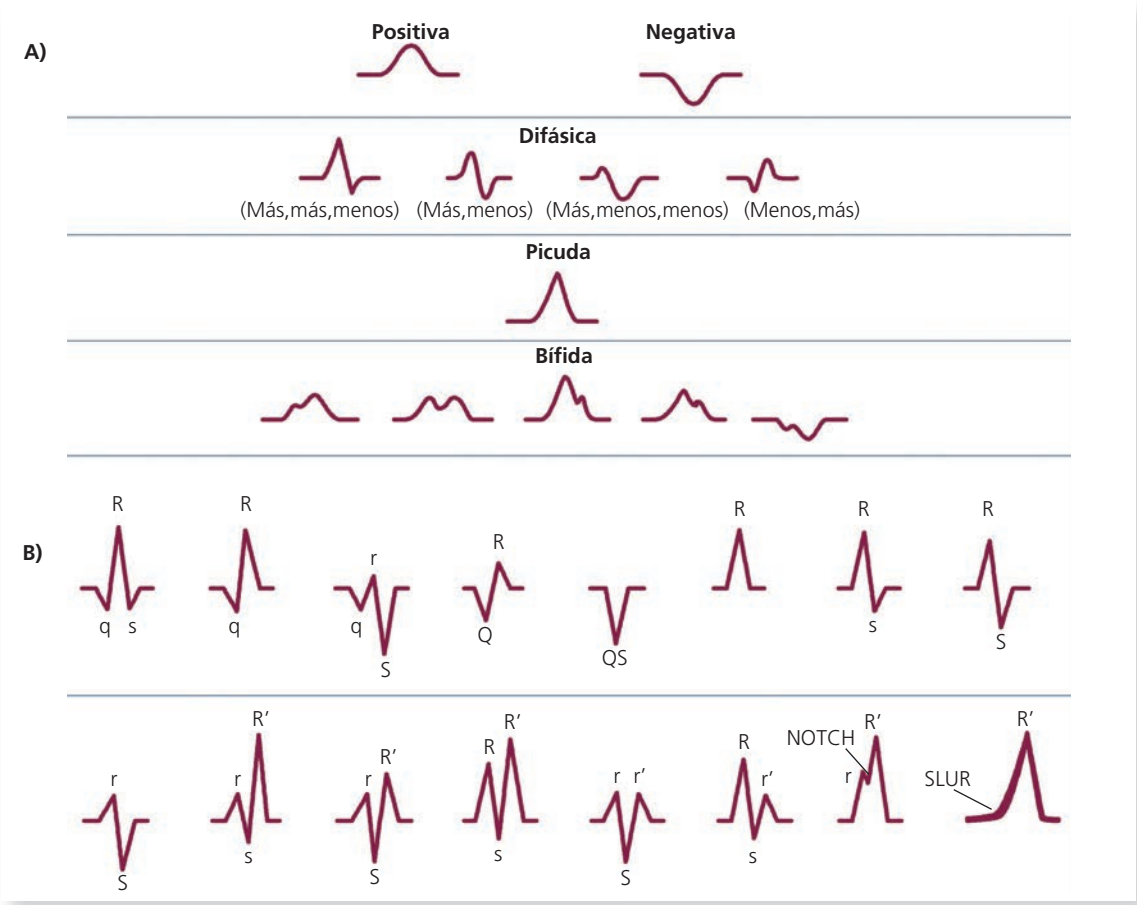


Figura 23.10 **A)** Morfologías de ondas P. **B)** Morfologías de QRS.

Figura 23.11 ECG en D.V-10, de caballo (arriba) y perro (abajo).

ARRITMIAS Y BLOQUEOS FUNCIONALES

Las arritmias, en su mayoría, pueden detectarse con una auscultación cardíaca cuidadosa, pero el uso de la electrocardiografía sirve para diagnosticar y caracterizar con seguridad el tipo de arritmia.

El término arritmia significa alteración o desorden del ritmo cardíaco. Se dice que un corazón late rítmicamente cuando transcurre el mismo tiempo entre un ciclo cardíaco y el siguiente, en caso contrario, existe una arritmia.

En ocasiones, incluso muchas veces, los términos "ritmo" y "frecuencia" se hacen sinónimos, pero

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

esto no es muy correcto ya que significan cosas distintas.

Los bloqueos se consideran dentro de las arritmias como alteraciones de la conductibilidad. Las arritmias fisiológicas se presentan con frecuencias cardíacas bajas o normales y desaparecen con la excitación, el ejercicio o cuando por cualquier causa aumenta la frecuencia cardíaca. Normalmente están asociadas con un tono vagal alto y también suelen quedar abolidas con el uso de drogas vagolíticas, como el sulfato de atropina. Generalmente, no se consideran un problema patológico, aunque esto está sometido a constante discusión.

Se pueden citar las siguientes arritmias fisiológicas:

- Bloqueo A-V de primer grado.
- Bloqueo A-V de segundo grado.
- Bloqueo sinoatrial.
- Marcapasos atrial errante.
- Bradicardia sinusal.
- Arritmia sinusal.

Bloqueo A-V de primer grado

Se caracteriza por un alargamiento del segmento P-Q (figura 23.12).

Bloqueo A-V de segundo grado

En la auscultación se aprecia un ritmo normal con latidos perdidos ocasionalmente, puede oírse un cuarto sonido cardíaco seguido inmediatamente por una pausa.

El trazado electrocardiográfico muestra algunas ondas P que no van seguidas de las ondas de activación ni recuperación ventricular (no hay complejo QRS ni onda T). A veces, va precedido de un alargamiento del segmento P-Q (bloqueo A-V de primer grado) y entonces se denomina Mobitz tipo I. Si el segmento P-Q permanece constante, se trata de un bloqueo Mobitz tipo II. A veces se pueden observar dos bloqueos seguidos. Estos bloqueos son la arritmia más frecuente en el caballo y, en principio, no deben asociarse con ninguna alteración cardíaca si desaparecen al aumentar la frecuencia cardíaca (figura 23.13).

Marcapasos atrial errante

La auscultación muestra un ritmo regular o ligeramente irregular, mientras que en el electrocardiograma se aprecian sobre todo cambios en la morfología de la onda de activación atrial (P) e incluso, a veces, cambios en la ubicación de esta onda (figura 23.14).

Bradicardia sinusal

En realidad, aunque cita como arritmia ni siquiera es una arritmia, ya que se trata de un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca (figura 23.15).

Figura 23.12 Bloqueo A-V de primero y segundo grado.

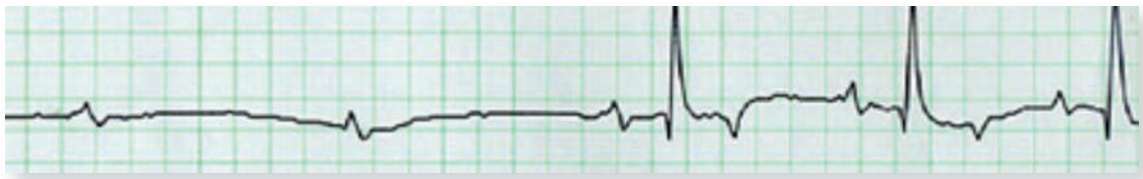


Figura 23.13 Bloqueo A-V de segundo grado.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 23.14 Marcapasos atrial errante.

Figura 23.15 Bradicardia sinusal.

Arritmia sinusal

Se trata de un ritmo irregular que puede estar asociado o no al ciclo respiratorio, es mucho más frecuente y notable en especies como el perro. La duración de los intervalos R-R es variable (figura 23.16).

Bloqueo sinoatrial

Junto con la parada sinusal, se caracteriza por unas pausas diastólicas largas sin que se observen ondas P en el ECG. El bloqueo sinoatrial se define como una pausa igual o menor que dos intervalos RR, mientras que la parada sinusal es una pausa mayor que dos intervalos RR (figura 23.17).

Figura 23.16 Arritmia sinusal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 23.17 Bloqueo sinoatrial.

UTILIDAD DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA

El estudio del trazado electrocardiográfico permite determinar:

- Alteraciones de la frecuencia (taquicardia, bradicardia).
- Alteraciones del ritmo (arritmias).
- Alteraciones de la conducción (bloqueos).
- Evaluación de cambios anatómicos (hipertrofias).
- Alteraciones electrolíticas.
- Evaluación y monitorización.

Limitaciones

- Siempre ha de interpretarse como parte de un cuadro clínico.
- No aporta información sobre el estado mecánico del corazón.
- No puede evaluar siempre el pronóstico.
- Solo registra alteraciones de la actividad eléctrica, aunque estas pueden reflejar patologías miocárdicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abildskov, J.A. "The sequence of normal recovery of excitability in the dog heart". *Circulation.* 52: 442-446, 1975.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Cardiovascular Physiology*. 8ª ed., 2000. Mosby Year Book, St. Louis, MO.
- Bolton, G.R. *Handbook of canine electrocardiography.* 1975. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Cherry, E.M.; Fenton, F.H. y Gilmour, R.F. Jr. "Mechanisms of ventricular arrhythmias: a dynamical systems-based perspective". *American Journal of Physiology.* 302:H2451-H2463, 2012.
- Dobrzynski, H.; Boyett, M.R. y Anderson, R.H. "New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome". *Circulation.* 115:1921–1932. 2007.
- Fox, P.R., Sisson, D. y Moïse, N.S. *Textbook of Canine and Feline Cardiology.* 2ª ed., 1999. W.B. Saunders, Philadelphia, págs. 67-106, 291-306.
- Gilmour R.F. "Electrophysiology of the heart". En: *Dukes Physiology of domestic animals.* 13ª ed., 2015. Reece, W.O. (ed.). Willey Blackwell.
- Grant, A.O. "Cardiac ion channels". En: *Circulation: Arrhythmias and Electrophysiology.* 2:185-94. 2009.
- Hamlin, R.L.; Smetzer, N.L. y Smith, C.R. "Analysis of the QRS complex recorded from a semiorthogonal lead system in the horse". *Am. J. Physiol,* 207: 325-333, 1964.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Hamlin, R.L. y Smith, C.R. "Electrophysiology of the heart". En: *Dukes Physiology of domestic animals.* 9ª ed., 1977. Swenson, M.J. (ed.). Ed. Cornell University Press.
- Hamlin, R.L. y Smith, C.R. "Categorization of common domestic mammals based upon their ventricular activation process". *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 127: 195-203, 1965.
- Monfredi, O.; Maltsev, V.A. y Lakatta, E.G. "Modern concepts concerning the origin of the heartbeat". *Physiology.* 28: 74-92. 2013.
- Sodi-Pallares, D.; Medrano, G.A.; Bisteni, A. y Ponce de León, J. *Electrocardiografía clínica análisis deductivo.* 1968. Ed. Méndez Cervantes, México.
- Tilley, L.P. *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography.* 3ª ed., 1992. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Zipes, D.P. "Genesis of cardiac arrhythmias". En: *Braunwald's Heart Disease.* 9ª ed., 2011. Bonow, R.O.; Mann, D.L.; Zipes, D.P. y Libby, P. (eds.). W.B. Saunders, Philadelphia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 24

El ciclo cardíaco

Estrella Agüera Buendía

Contenidos:

- **El ciclo cardíaco.**
- **Volúmenes ventriculares.**
- **Sonidos cardíacos.**
- **Gasto cardíaco.**
- **Trabajo cardíaco.**
- **Regulación del gasto cardíaco.**
- **Ecocardiografía.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

EL CICLO CARDÍACO

Todos los acontecimientos (eléctricos, mecánicos, acústicos y hemodinámicos) que acontecen desde el comienzo de un latido hasta el comienzo del siguiente se denominan ciclo cardíaco. Su descripción se puede realizar mediante las medidas de presión y volumen a nivel de las cavidades cardíacas y en los vasos sanguíneos de entrada y salida del corazón. El ciclo cardíaco hace que la sangre circule por todo el organismo.

La característica más relevante en el comportamiento contráctil del corazón es su función cíclica de bombeo, por ello los parámetros que mejor miden esta actividad son los valores de presión y volumen referidos anteriormente.

El ciclo cardíaco se inicia por generación espontánea de un potencial de acción en el nódulo sinusal (marcapasos) como consecuencia de su activación automática. Debido a la disposición especial del sistema de conducción desde los atrios a los ventrículos, existe un retraso en el paso del estímulo cardíaco entre los atrios y los ventrículos. Por lo tanto, los atrios, al activarse previamente, se contraen antes que los ventrículos completando el llenado ventricular.

Fases

El ciclo cardíaco consta de dos fases: la **diástole** o relajación del músculo cardíaco, en la que disminuye la presión, durante la cual el corazón se llena de sangre; y la **sístole** o contracción, en la que aumenta la presión.

Un ciclo cardíaco = una sístole + una diástole

Fase diastólica. Durante la fase denominada diástole general del corazón (todas las cavidades cardíacas están relajadas), la sangre que retorna a los atrios través de las venas (cava al atrio izquierdo, pulmonares al atrio derecho) va a pasar, por gravedad, a los ventrículos a través de las válvulas atrioventriculares que están abiertas. Esta sangre completa dos tercios del llenado ventricular. Esta fase se llama llenado rápido ventricular.

El tercio restante de llenado se completa mediante la sístole atrial debido a que el retraso, antes citado, entre la activación de atrios y ventrículos hace que cuando se produce sístole atrial, los ventrículos están aún en diástole y, por lo tanto, pueden recibir la sangre procedente de la sístole atrial (figura 24.1, fase 1).

Fase sistólica. La contracción de los atrios comienza después de que se haya producido su activación (onda P del electrocardiograma). Después de la activación atrial, se despolarizan las células del miocardio ventricular (complejo QRS del ECG) y comienza la contracción de los ventrículos. Esta contracción ventricular se divide en tres fases:

a) Contracción isovolumétrica: Al inicio de la contracción ventricular, la presión aumenta rápidamente, excediendo, casi inmediatamente, la presión atrial. Las válvulas AV se cierran, evitando que la sangre vuelva a los atrios. Durante un corto periodo de tiempo, la presión en las arterias que salen del corazón permanece más alta que la del ventrículo (figura 24.1, fase 3).

En este periodo, todas las válvulas están cerradas, permaneciendo constante tanto la cantidad de sangre que hay en el ventrículo como la longitud de las fibras del músculo cardíaco. Sin embargo, aumenta la fuerza que ejerce el músculo ventricular sobre la sangre, aumentado la presión en los ventrículos. Sirva como analogía presionar un tubo de crema hidratante para las manos con el tapón puesto: se desarrolla alta presión dentro, pero la crema no puede salir. Esto es una contracción ventricular isovolumétrica (*iso-*, igual), es decir, que el volumen del ventrículo no ha cambiado.

b) Fase de eyección rápida: El periodo isovolumétrico termina cuando la presión en el ventrículo supera la presión de las arterias. Cuando se produce esto, las válvulas semilunares se abren, lo que produce una **eyección rápida** de la sangre (figura 24.1, fase 4).

c) Fase de eyección reducida: Cuando ambas presiones, ventricular y arterial, alcanzan sus valores máximos (sistólicos) y comienzan a decrecer, se produce la fase de **eyección reducida**. Durante esta fase, la presión ventricular desciende por debajo de la arterial, pero la eyección continúa durante algún tiempo, ya que la sangre que sale del ventrículo lo hace a causa de la velocidad adquirida por inercia durante la eyección rápida. Como la presión ventricular continúa bajando, la eyección termina y, en un determinado momento, se produce un reflujo desde las arterias a los ventrículos que cierran las válvulas semilunares (figura 24.1, fase 4). Cuando esto sucede, se da un aumento transitorio de la presión en la aorta (figura 24.1). Durante un corto periodo de tiempo en el que las válvulas AV permanecen cerradas, la presión sigue más alta en los ventrículos que en los atrios (figura 24.1, fase 5).

Una vez finalizada la fase de eyección reducida, se produce la llamada **relajación isovolumétrica**,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

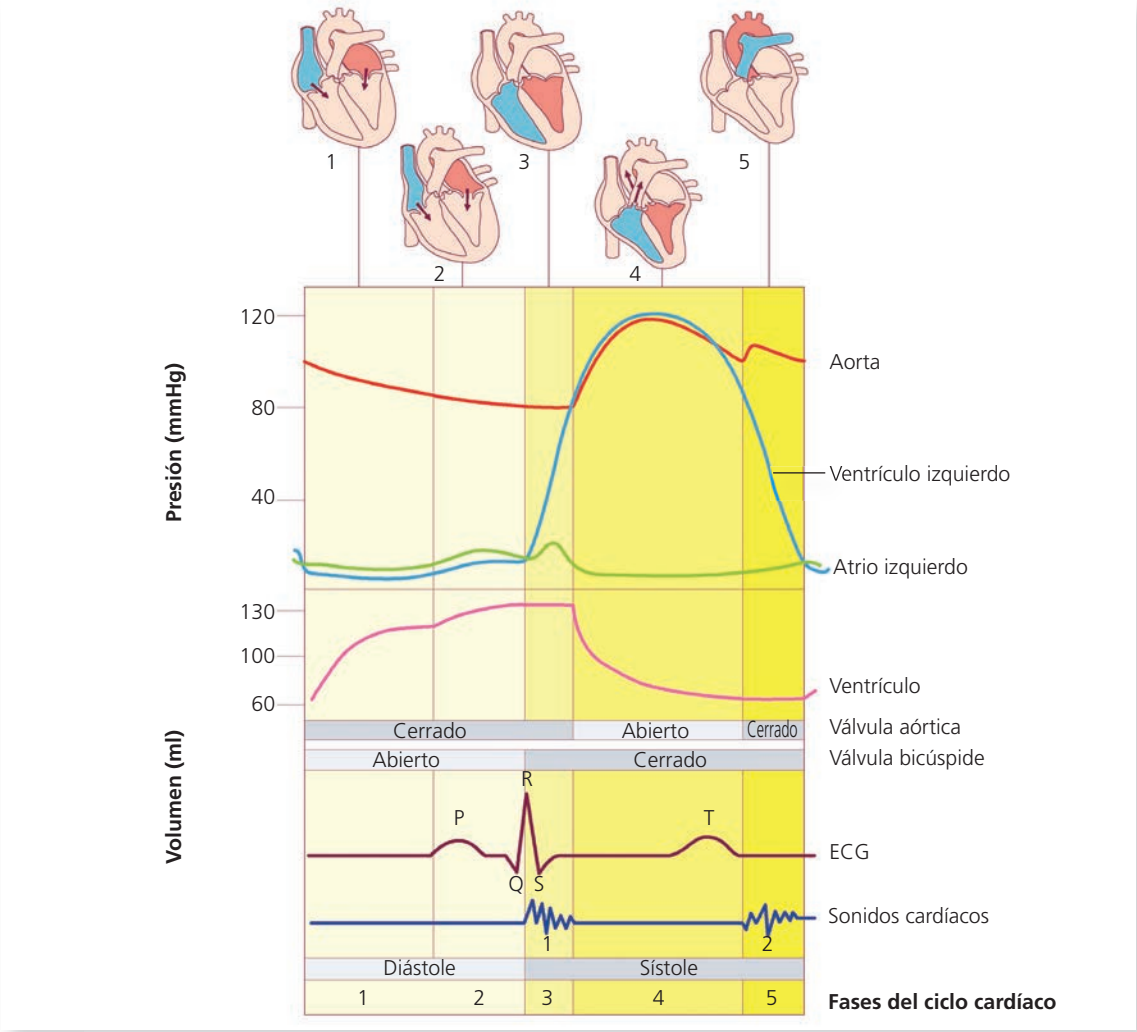


Figura 24.1 Fases del ciclo cardíaco.

la fuerza ejercida por el músculo ventricular sobre la sangre dentro del ventrículo cae sin ningún alargamiento simultáneo de la fibra muscular.

Cuando la presión ventricular es menor que la atrial, las válvulas AV se abren y comienza el llenado del ventrículo, comenzando un nuevo ciclo cardíaco.

Presión arterial durante el ciclo cardíaco. Cuando al principio de la sístole se abre la válvula aórtica, la sangre pasa rápidamente desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, incrementado tanto la presión en la aorta como en las arterias. Parte de la energía transferida a la sangre cuando se contraen los ventrículos se almacena temporalmente en la pared elástica de las arterias, aumentando su estiramiento, de forma similar a la energía que transferimos a una banda elástica cuando la estiramos. Cuando termina la contracción ventricular y se cierra la válvula aórtica, la fuerza ejercida por la pared arterial contra la sangre mantiene la presión arterial alta. De esta forma, la sangre continúa fluyendo por todo el sistema circulatorio, incluso cuando la sangre no está siendo bombeada por el corazón. La presión arterial disminuye gradualmente durante la diástole y está a unos dos tercios de su valor máximo cuando se inicia la siguiente contracción ventricular (figura 24.1). Esto implica que hay siempre un cierto grado de estiramiento de la pared arterial.

Lado derecho del corazón. Es necesario señalar que, aunque todas las fases del ciclo cardíaco se producen simultáneamente en corazón derecho e izquierdo, la presión en el corazón derecho es más baja debido a la menor resistencia periférica, aunque la cantidad de sangre que sale por el ventrículo izquierdo a la circulación sistémica es la misma que la que el corazón derecho envía a la circulación pulmonar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

VOLÚMENES VENTRICULARES

La cantidad de sangre que puede encontrarse en los ventrículos es lo que se denomina volúmenes ventriculares. Se pueden considerar los siguientes volúmenes:

- **Volumen final diastólico:** Cantidad de sangre que hay en los ventrículos al final de la diástole.
- **Volumen final sistólico:** Cantidad de sangre que hay en los ventrículos al final de la sístole.
- **Volumen contracción:** Cantidad de sangre que sale del corazón en un latido.

Fracción de eyección = Volumen contracción/ volumen final diastólico

SONIDOS CARDÍACOS

Las vibraciones asociadas con las diferentes fases del ciclo cardíaco generan unos sonidos que se transmiten a lugares determinados de la superficie corporal que son audibles mediante auscultación (figura 24.1). Realmente se producen cuatro sonidos que son registrables mediante fonocardiograma, aunque como se ha citado anteriormente, por auscultación se suelen oír solo los dos primeros sonidos o tonos cardíacos. En el caso del caballo, se puede oír el tercero. Los sonidos cardíacos son, por tanto, los siguientes (figura 24.2):

- Primer sonido cardíaco (S1), este sonido está asociado con el cierre de las válvulas AV (mitral y tricúspide), al comienzo de la sístole.
- El segundo sonido cardíaco (S2) está asociado con el cierre de las válvulas semilunares (válvula aórtica en el lado izquierdo del corazón y de la válvula pulmonar en el lado derecho).
- El tercer sonido cardíaco (S3) se produce durante la fase de llenado rápido ventricular, debido a las vibraciones originadas por la sangre al caer desde los atrios a los ventrículos.
- El cuarto sonido (S4) está producido por la sístole atrial.

GASTO CARDÍACO

Se denomina gasto cardíaco (GC) a la cantidad de sangre que expulsa el corazón en un minuto. Podemos expresarlo como:

GC = volumen contracción (VC) x x frecuencia cardíaca (FC)

Ejemplo: Un perro de 20 kg tiene en reposo un VC de 20 mL. Si la FC es de 100 latidos/minuto el gasto cardíaco es:

GC = 20 mL x 100 latidos/min = = 2000 mL/min (o 2 L min)

En los mamíferos en reposo, la relación entre el GC y el consuno de oxígeno es aproximadamente 20:1 cuando los factores se expresan en las mismas unidades .Por ejemplo, si el GC en reposo de un perro que pesa 20 Kg p.v. es sobre unos 2.000 mL, el consumo de oxígeno es alrededor de 100 mL/min. Cuando la capacidad de transporte de oxigeno se reduce, por ejemplo en la anemia, el GC incrementa. Entonces incrementa la a relación entre el GC y consumo de oxígeno.

Los grandes mamíferos tienen mayor consumo de oxígeno que los mamíferos pequeños. Sin embargo, los pequeños tienen un mayor metabolismo energético por unidad de peso corporal que los mayores. Como la sangre transporta oxígeno a los tejidos, el gasto cardíaco por unidad de masa corporal en pequeños mamíferos es mayor que en los grandes. Hay una relación lineal entre GC y la masa corporal.

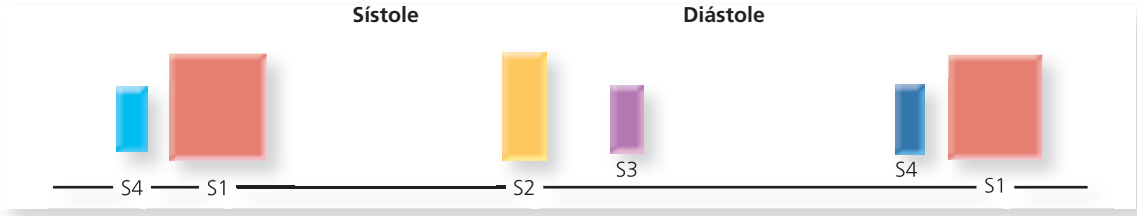


Figura 24.2 Sonidos cardíacos. S1: Cierre de válvulas atrio ventriculares. Comienzo de la sístole. S2: Cierre de válvulas semilunares. Corresponde a la diástole. S3: Llenado rápido ventricular. Sonido poco intenso y tonalidad grave. Final de la diástole. S4: Inmediatamente antes de S1. Sonido de baja frecuencia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Por lo tanto, el GC, como principal determinante del transporte de oxígeno al organismo, tiene que adaptarse, en cada momento, a las necesidades del organismo, por lo que un valor dentro del intervalo de la normalidad no sirve como único dato, para indicarnos que la función cardíaca es óptima. Después de una comida, el GC puede aumentar 20-30 % y durante el ejercicio físico intenso pude aumentar varias veces los valores de reposo.

El GC puede ser ajustado tanto por cambios en la frecuencia cardíaca como en el volumen contracción. Durante el ejercicio el aumento del GC se hace sobre todo a expensas de aumentar la FC. Esta llega aumentar hasta 8 veces los valores de reposo mientras el volumen contracción puede unas 0,6-0,7 veces.

De forma ideal, la mejor tecnología para la estimación del GC, debería ser: no invasiva, continua, fiable, reproducible, exacta y con los mínimos efectos secundarios. Actualmente, la técnica que se utiliza es la ecocardiografía doppler.

TRABAJO CARDÍACO

El trabajo se define como el producto de la fuerza (medida en newton) por la distancia (medida en metros), siendo la unidad de medida newton.metro (Nm), también llamada julio (J). El miocardio es una máquina que convierte la energía química en mecánica, por lo que el trabajo físico realizado por el corazón es un aspecto importante en la función cardíaca.

El corazón desarrolla un trabajo cuando las fibras musculares se contraen y desarrollan una fuerza. El trabajo consiste en transferir energía en forma de presión, a la sangre dentro de los ventrículos. Esta energía es necesaria para vencer la presión en las arterias hacia donde es bombeada la sangre. El acortamiento de las fibras musculares también transfiere energía cinética a la sangre, sin embargo, durante el descanso.

El trabajo desarrollado (W) por transferir una presión dada (P) a un volumen dado (V) es el producto del volumen y la presión:

$$W = P \times V$$

El trabajo realizado por el ventrículo derecho es una quinta parte del realizado por el ventrículo izquierdo, ya que la presión en la arteria pulmonar es aproximadamente el 20 % de la presión de la aorta.

REGULACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

El gasto cardíaco está controlado por factores de la circulación periférica que afectan al flujo de sangre desde las venas hacia el corazón, lo que se conoce como el retorno venoso.

El corazón tiene un mecanismo propio que le permite bombear automáticamente, sin tener en cuenta la cantidad de sangre que entra en el atrio derecho desde las venas. Este mecanismo se conoce como la **ley de Starling del corazón**. En esta ley se garantiza que cuando aumenta la cantidad de flujo sanguíneo hacia el corazón, se produce un estiramiento de las paredes de las cámaras cardíacas. Como consecuencia del estiramiento, el músculo cardíaco se contrae con una fuerza mayor, por lo que vacía mejor el exceso de sangre que ha entrado desde la circulación sistémica. Por tanto, la sangre que fluye hacia el corazón es bombeada sin retraso hacia la aorta y fluye de nuevo a través de la circulación.

Otro factor importante es que el estiramiento del nódulo sinusal de la pared del atrio derecho tiene un efecto directo sobre el ritmo de propio nódulo, aumentando la frecuencia cardíaca hasta en un 10-15 %. Además, el estiramiento del atrio derecho inicia un reflejo nervioso, conocido como **reflejo de Bainbridge**, que llega primero al centro vasomotor del cerebro y después vuelve al corazón a través de los nervios simpáticos y los vagos, aumentando también la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de las situaciones que no causan estrés, el gasto cardíaco se controla casi por completo por factores periféricos que determinan el retorno venoso.

La regulación del gasto cardíaco es la suma de todos los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo local. En la mayoría de los tejidos, el flujo sanguíneo lo hace principalmente en proporción al metabolismo de cada tejido. Por ejemplo, durante el ejercicio aumenta el flujo sanguíneo local al aumentar el consumo de oxígeno. Durante el ejercicio físico, a medida que aumenta el trabajo cardíaco, también se incrementan de forma paralela el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco.

Otra observación interesante en la ley de Starling es que si aumenta artificialmente la resistencia periférica, el volumen de sangre expulsado se reducirá ligeramente durante unos latidos. Esto aumentará la presión interior del ventrículo al incrementar el retorno venoso, lo que permitirá la distensión de las fibras. Como consecuencia de esto, el ventrículo efectuará una contracción más potente que permita la eyec-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ción de sangre constante en la acrecentada resistencia periférica. De aquí que la ley de Starling explique un mecanismo por el que el ventrículo puede mantener un gasto cardíaco constante, independientemente de las alteraciones en la resistencia periférica.

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es el método para registrar gráficamente la posición y el movimiento del corazón y de los tejidos adyacentes mediante los ecos obtenidos de ondas ultrasónicas. El estudio electrocardiográfico está indicado para el estudio de la morfología cardíaca, de patología valvular, de contractibilidad cardíaca, de la relajación cardíaca, del pericardio y cardiopatías congénitas.

Hay diversas modalidades de estudio: ecocardiografía en modo M, ecocardiografía bidimensional y Doppler cardíaco.

Ecografía en modo M

Básicamente consiste en la emisión de un haz de ultrasonidos único que atraviesa las distintas estructuras cardíacas, las cuales generan ecos reflejados, cuyo movimiento en el espacio se registra en papel o en pantalla de manera continua, obteniendo las características de movilidad de las diferentes zonas del corazón atravesadas por el haz de ultrasonidos (figura. 24.3).

Para el registro del ecocardiograma en modo M, el transductor de ultrasonidos se sitúa en la pared torácica en contacto con la piel del animal, utilizando un medio de contacto, entre el transductor y la piel, para evitar pérdidas por atenuación debidas al paso de los ecos por el aire. El cambio de incidencia del haz permite registrar las diferentes estructuras cardíacas (figura 24.4), cuyas características ecocardiográficas normales se detallan a continuación.

- Raíz aórtica. Se visualiza como una estructura formada por un eco anterior, que corresponde a la pared anterior aórtica, y un eco posterior, que corresponde a la pared posterior; entre estas dos estructuras se registra el movimiento de los velos sigmoideos aórticos. Durante la diástole, el eco permanece situado en medio de la luz del vaso; durante la sístole se registra el movimiento de apertura de los velos sigmoideos aórticos. Por detrás de la raíz aórtica se localiza la cavidad auricular izquierda y por delante el ventrículo derecho.
- Válvula mitral. El velo anterior mitral se caracteriza por presentar, en protodiástole, un rápido movimiento de apertura, para luego iniciar un cierre mesodiastólico; la contracción auricular producirá una reapertura de la válvula, tras la cual aparece el cierre por la oposición de los velos anterior y posterior. El velo posterior presenta, durante la diástole, un movimiento especular opuesto al del velo anterior, que desaparece en caso de afectación reumática mitral.
- Válvula tricúspide. Dirigiendo el transductor hacia la válvula tricúspide se registra su movi-

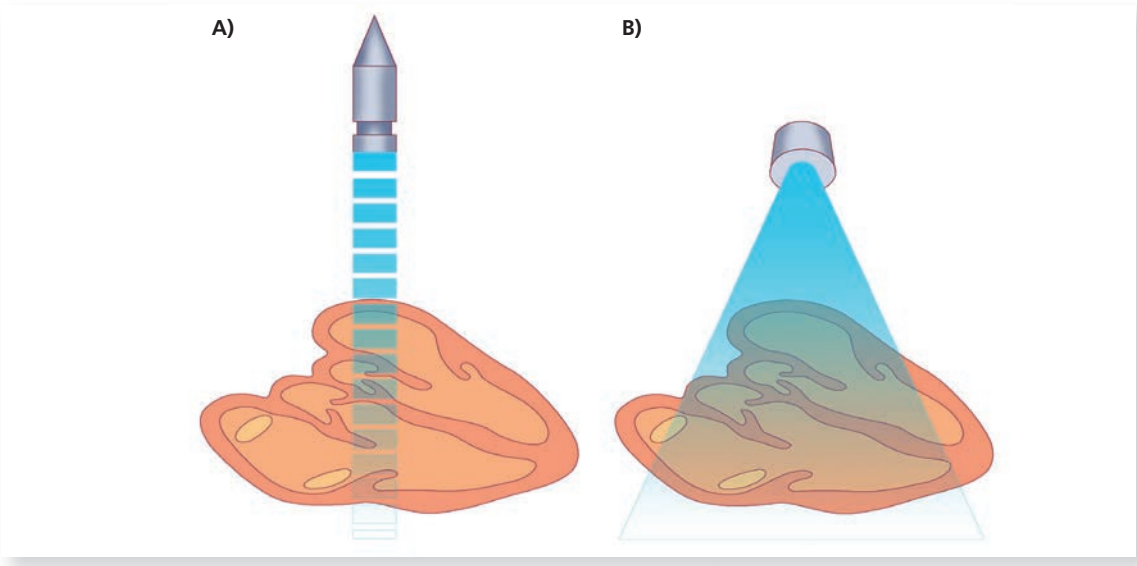


Figura 24.3 **A)** Se muestra el haz de rayos que analiza el corazón con la técnica en modo M. Como puede observarse, se estudia un sector muy limitado del miocardio izquierdo. **B)** Se muestra el sector que analiza el corazón con ecocardiografía bidimensional. Como puede observarse, permite analizar sectores amplios del corazón.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

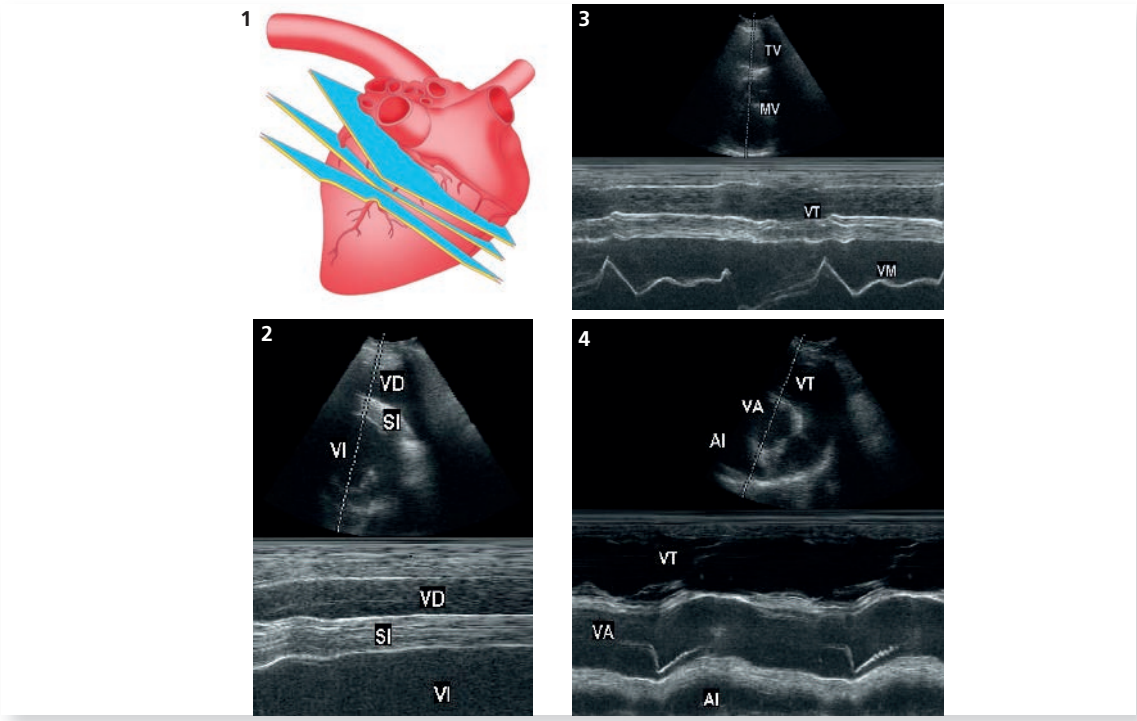


Figura 24.4 Diferentes planos en modo-M en el caballo. **1)** Planos de corte utilizados en modo-M. **2)** Ecografía en modo-M de las cámaras ventriculares. Plano de corte transversal con inclinación ventral (imagen 1, corte A). **3)** Ecografía en modo-M de la válvula mitral. Plano de corte transversal que atraviesa perpendicularmente el corazón (imagen 1, corte B). **4)** Ecografía en modo-M de la válvula aórtica. Plano de corte transversal con inclinación dorsal (imagen 1, corte C). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; SI: septo interventricular.) VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral VA: válvula aórtica; AI: atrio izquierdo. Imágenes cedidas por el Dr. Estepa Nieto. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba (España).

miento de apertura y cierre, de características similares al de la válvula mitral.

En el modo M hay que prestar atención a las medidas de las paredes, septo y cámaras tanto en la sístole como en la diástole. Aunque a primera vista parezcan normales, dan mucha información. Es importante la relación de las medidas como fracción de acortamiento, relación atrio izquierdo/raíz aórtica, etc.

Ecografía bidimensional

La técnica bidimensional estudia el corazón por planos, presentando imágenes con aspecto anatómico y en movimiento, por lo que también se le ha denominado ecografía "en tiempo real".

El método más sencillo de ecocardiografía bidimensional moviliza mecánicamente un haz de sonido en un plano. Se consigue con varios convertidores rotatorios o con un solo convertidor oscilante. Los componentes móviles no entran en contacto con la piel, sino que van incluidos en un sistema protector que amortigua las vibraciones mecánicas. El ángulo de barrido varía según los modelos, de tal forma que con el sistema oscilante no supera los 60°, mientras que con el sistema de cabezas rotatorias puede llegar a los 90°.

Los transductores deben tener 3,5 y 7,5 MHz o 5 y 7,5 MHz.

Los dos elementos más importantes en la técnica bidimensional son la velocidad de oscilación del convertidor y la frecuencia de impulsos.

La exploración estándar con ecocardiografía bidimensional se realiza situando el transductor en (i) **posición paraesternal derecha** (4-6 espacio intercostal derecho entre el esternón y la unión costocondral); (ii) **posición paraesternal caudal izquierda** (5-7 espacio intercostal izquierdo entre esternón y la unión costocondral); (iii) **posición paraesternal craneal izquierda** (3-4 espacio intercostal izquierdo entre el esternón y la unión costocondral). Se rota el transductor para que la onda vaya en sentido craneocaudal cortando la aorta y el ventrículo izquierdo. Si inclinamos algo dorsal la onda, vemos la arteria pulmonar perpendicular a la aorta, así como la válvula pulmonar. Volviendo al corte de la aorta inclino lateralmente y vemos la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

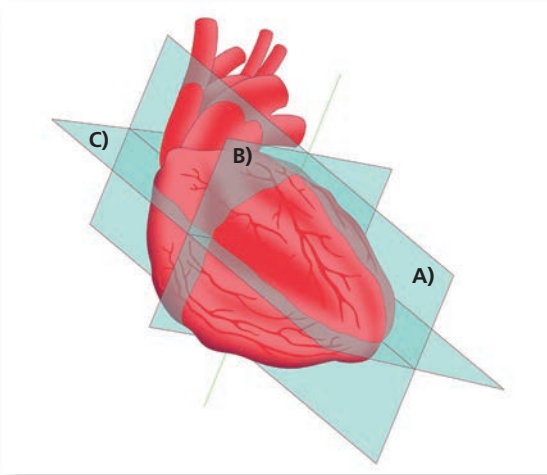


Figura 24.5 Cortes ecocardiográficos del corazón. **A)** Cortes longitudinales del ventrículo izquierdo. **B)** Cortes transversales. **C)** Cortes de cuatro cavidades.

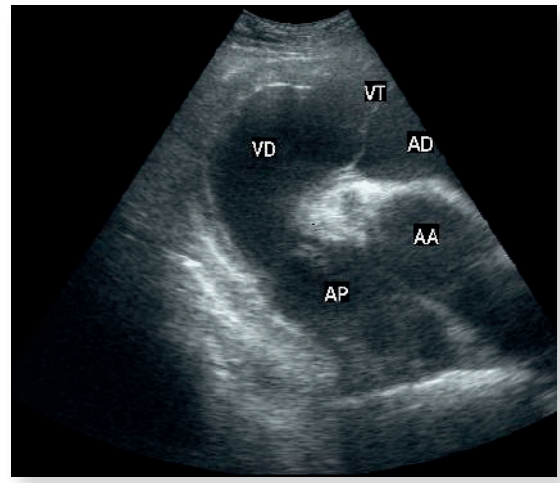


Figura 24.6 Plano de corte longitudinal, con inclinación craneal en caballo. El plano une el 4º espacio intercostal derecho con el 3er espacio intercostal izquierdo. Estructuras visibles: Este plano comprende las estructuras del tracto de entrada y salida a ventrículo derecho. Por lo tanto, permitirá estudiar: AD, VT, VD, AP y AA. AD: atrio derecho; VT: válvula tricúspide; VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar; AA: porciones de la arteria aorta. Imagen cedida por el Dr. Estepa Nieto. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba (España).

aurícula derecha, válvula tricúspide y ventrículo derecho y (iv) **posición subcostal** (caudal a la apófisis xifoides y entre las costillas). Presionando transductor ligeramente en sentido dorsal, la onda sectorial se dirige de ventral a dorsal, viéndose el corte de la aorta, ventrículo izquierdo y aurícula izquierda.

Con el transductor en las posiciones más caudales del corazón, se inclina este en pendiente hacia la base del corazón cortando transversalmente las cuatro cámaras. Rotando desde esta posición localizaremos la aorta.

Desde cada una de estas áreas de análisis, las modificaciones en la angulación del transductor permiten obtener múltiples secciones tomográficas del corazón que, en líneas generales, se agrupan en tres tipos de cortes: longitudinales, horizontales y transversales (figura 24.5).

Existen muchos planos de imágenes bidimensionales. Los dos planos básicos obtenidos del hemitórax derecho son el eje mayor (sagital) y el eje menor (transverso).

Las imágenes se muestran de tal forma que la aurícula derecha o el ventrículo derecho, o ambos, se presentan cercanos al convertidor, mientras que las estructuras del lado izquierdo son las más lejanas.

El eje mayor del corazón muestra imágenes de las cuatro cámaras. Puede usarse para identificar lesiones del anillo AV y de las válvulas AV, y dilatación de las cámaras (figura 24.6).

Las imágenes del eje menor pueden obtenerse rotando el convertidor 90° desde la posición del eje mayor.

Hay que prestar atención a la valoración de todas las estructuras cardíacas normales, cámaras, válvulas, paredes de atrios y ventrículos. No debemos olvidar fijarnos en el funcionamiento normal de las válvulas de forma sincrónica, contracción normal, etc. (figura 24.7).

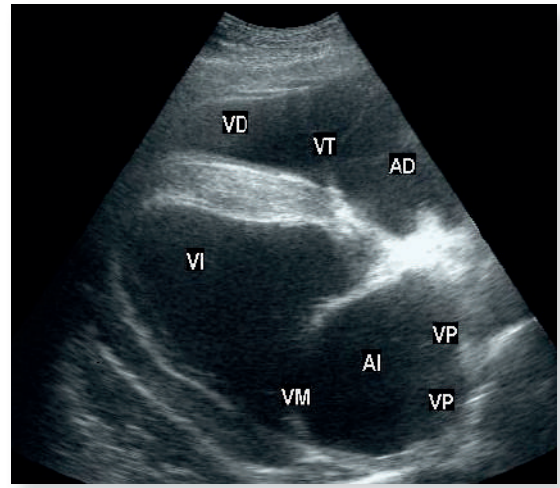


Figura 24.7 Ecografía en la que se aprecian las cuatro cámaras del corazón y las válvulas de un caballo. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AD: atrio derecho; AI: atrio izquierdo; VT: válvula tricúspide; VM: válvula mitral; VP: venas pulmonares. Imagen cedida por el Dr. Estepa Nieto. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba (España).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

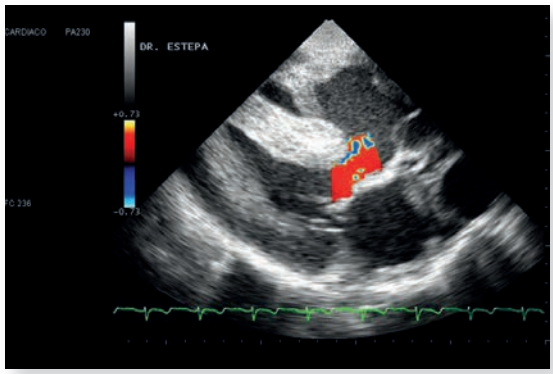


Figura 24.8 Imagen de las estructuras cardíacas de un caballo, en la que se aprecia que el color rojo es el flujo que se acerca al transductor en forma laminar y el azul el que se aleja de la misma forma. Imagen cedida por el Dr. Estepa Nieto. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba (España).

Doppler

El fenómeno físico llamado Doppler se basa en el cambio de dirección que sufre una onda ultrasonográfica, al ser reflejada por una estructura en movimiento. En el caso de la ecocardiografía, la estructura en movimiento corresponde a la sangre y las células sanguíneas. Con una alineación apropiada del transductor, es posible emitir ultrasonido sobre las cámaras cardíacas o grandes vasos, permitiendo que el ultrasonido sea reflejado por el flujo de sangre circulante, generando un eco de retorno con un ángulo y una frecuencia diferente.

La ecografía Doppler funciona mostrando la dirección, el volumen y la velocidad del movimiento de fluidos (esta técnica, en blanco y negro o en color, permite medir el flujo de sangre por las arterias y muestra cómo circula la sangre por el corazón). Por lo tanto, cuando se presenta un flujo de sangre anormal y válvulas con fugas pueden ser detectadas mediante este tipo de ecografía.

La ecografía Doppler tiene la capacidad de diagnóstico inmediato, representa la mayor ventaja para el trabajo con ecocardiografía, el llamado "tiempo real" da la información al mismo tiempo que se realiza el examen, sin necesidad de procesarla o desarrollarla posteriormente. Las representaciones de velocidad y dirección de la sangre se efectúan en los llamados, *Doppler espectral* o sonograma y en el *Doppler color*. En el caso del Doppler color, generalmente, el ecocardiógrafo asigna el color rojo al flujo que se acerca al transductor en forma laminar, azul al que se aleja en forma laminar y blanco indica un flujo turbulento (figura 24.8). Al flujo no laminar o turbulento le asigna colores verdosos o amarillos, lo que permite distinguir áreas de estrechez con alta velocidad, por lo tanto generadoras de soplos audibles a la auscultación.

BIBLIOGRAFÍA

- Berne, R.M.; Levy, M.N. *Cardiovascular physiology*, 8ª ed., 2014, St Louis, Mosby.
- Berne R.M.; Levy, M.N. *Physiology.* 7ª ed. 2017. Elsevier.
- Bers, D.M. "Calcium cycling and signaling in cardiac monocytes". *Annu. Rev. Physiol.* 2008:70:23.
- Boulpaep, E.L. "The heart as a pump". En: Boron, W.F. y Boulapaep, E.L. (eds). *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2005, Philadelphia.
- Castejón, F. "Análisis del ciclo cardiaco". En: García Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria,* 1ª edición. 1995, Ed. McGraw-Hill- Interamericana, Madrid. 314-326.
- García, F.; García, J.A. y Zamorano, J.L. *Manual de ecocardiografía. Indicaciones e interpretaciones en la práctica clínica*. 2009, Just in Time, S.L.
- García, X.; Mateu, L.; Maynar, J.; Mercadal, J.; Ochagavia, A. y Ferrándiz, A. "Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva". *Med. Intensiva,* 2011, 35(9): 552-561.
- Guyton, A. y Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*, 13ª edición. 2013, Elsevier. España.
- Levick, J.R. *An introduction to cardiovascular physiology*, 5ª ed. 2010, London: Hodder Arnold.
- Mangoni, M.E.; Nargeot, J. "Genesis and regulation of the heart automaticity". *Physiol. Rev.* 2008, 88:919.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología humana. Un enfoque integrado*, 6ª ed. 2014, Panamericana.
- Sjaastad, Ø.V.; Sand, O. y Hove, K. *Physiology of domestic animals*. 2ª ed. 2010, Scandinavian Veterinary Press, Oslo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 25

Regulación de la actividad cardíaca

Pablo Ignacio Trigo

Contenidos:

- **Regulación de la actividad cardíaca.**
- **Regulación autónoma de la frecuencia cardíaca.**
- **Reflejos cardíacos.**
- **Regulación química de la frecuencia cardíaca.**
- **Regulación homeométrica.**
- **Autorregulación heterométrica o ley de Frank Starling.**
- **Contractilidad del miocardio.**
- **Regulación inotrópica homeométrica.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Circunstancias como hemorragias, cambios termorreguladores o incrementos metabólicos durante el ejercicio físico requieren una adecuación rápida, precisa y efectiva respuesta del riego sanguíneo en los diversos tejidos y órganos para satisfacer sus necesidades metabólicas. Dichos ajustes circulatorios se producen alterando el volumen minuto circulatorio o gasto cardíaco y alterando el diámetro de los vasos sanguíneos.

En este capítulo describiremos la regulación del gasto cardíaco en forma aislada de la respuesta vasomotora. Es importante destacar que la modificación del volumen minuto circulatorio siempre se encuentra acoplada a respuestas vasomotoras, de forma tal que el volumen de sangre expulsado por el corazón tiene un impacto directo sobre la circulación periférica, y a su vez esta influye sobre la actividad cardíaca. Por lo tanto, la correcta comprensión de las alteraciones del flujo no podrá ser alcanzada sin la integración de ambos conocimientos.

El índice más utilizado para cuantificar la función cardíaca es el gasto cardíaco, también denominado débito cardíaco o volumen minuto cardíaco o volumen minuto circulatorio.

En condiciones de ejercicio físico, el gasto cardíaco se eleva en forma proporcional al incremento en el consumo de oxígeno, para básicamente transportar oxígeno desde los alvéolos a los músculos en ejercicio. En los mamíferos que realizan inmersiones profundas, el gasto cardíaco se reduce durante las inmersiones a expensas de una drástica bradicardia refleja, mientras el volumen sistólico se mantiene intacto o sufre ligeras modificaciones.

La elevación del gasto cardíaco puede deberse a incrementos en la frecuencia cardíaca o en el volumen sistólico. Si bien la mayoría de los animales incrementan ambos, existen notables diferencias para realizar este ajuste. Las palomas durante el vuelo incrementan el gasto cardíaco exclusivamente con variaciones en la frecuencia cardíaca, mientras que en las truchas ocurre lo contrario.

En la mayoría de los mamíferos, incluyendo todos los domésticos, en condiciones de ejercicio físico máximo, la frecuencia cardíaca suele triplicarse y el volumen sistólico puede duplicarse. Generalmente, el volumen sistólico alcanza su valor máximo tempranamente y en lo sucesivo no varía significativamente (figura 25.1), mientras que la frecuencia cardíaca continúa incrementándose. Existe un punto donde el aumento de la frecuencia cardíaca no incrementa el gasto cardíaco, ya que el acortamiento tan importante de la diástole le incide negativamente en la precarga y, de esta forma, en la descarga sistólica, como veremos más adelante.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD CARDÍACA

Un corazón desnervado es capaz de adaptar el gasto cardíaco correctamente en situaciones de reposo, e incluso incrementar el gasto cardíaco hasta lograr lentamente un funcionamiento aceptable en situaciones de ejercicio moderadas. Esta respuesta adaptativa propia del corazón se denomina regulación intrínseca o autorregulación, ya que los mecanismos de control residen en el propio miocardio. El más conocido de ellos es el descripto por Starling, donde la regulación se produce a partir de la

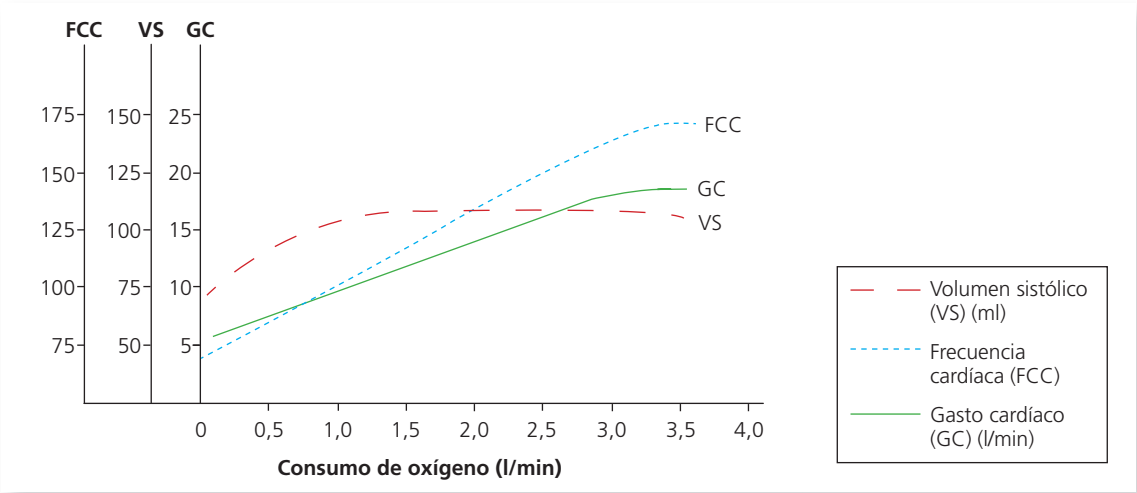


Figura 25.1 Variaciones de frecuencia cardíaca, volumen sistólico y gasto cardíaco en relación al consumo de oxígeno.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 25.1 Regulación intrínseca y extrínseca del cronotropismo e inotropismo de la actividad cardíaca.

	Cronotropismo	Inotropismo
Intrínseca		
Heterométrica	+	+++++
Homeométrica		
• Efecto escalera		+
• Temperatura	+	++
Extrínseca		
Nervioso		
• SNP	–	–
• SNS	++++	+++++
• Reflejos		
– Baingridge		
– Quimiorreceptor		
Químico		
• Hormonal		
– Adrenalina	+++++	+++++
– Noradrenalina	++++	++++
– Tiroxina	+	++
– Angiotensina II	++	+++
• Cationes		
– Ca^{++}	+	++
– Na^{+}	–	–
– K^{+}	–	–

longitud de las fibras del miocardio al final de la diástole. Este mecanismo, por relacionarse con la longitud de las fibras musculares cardíacas, es conocido como autorregulación heterométrico. En contrapartida, las autorregulaciones homeométricas son independientes de la longitud de dichas fibras.

Las variaciones del gasto cardíaco pueden producirse por modificaciones en la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico) o bien modificaciones en el volumen de descarga sistólica (efecto inotrópico). Si bien la mayoría de estos mecanismos tienen un efecto dual, el principal responsable sobre el cronotropismo es el control del SNA, mientras que el control inotrópico se sustenta en el control del SNA y la autorregulación heterométrica.

Control de la frecuencia cardíaca. Regulación cronotrópica

La frecuencia cardíaca varía en los mamíferos en función del peso corporal y de la tasa metabólica (figura 25.2). Especies atléticas como el caballo tienen una frecuencia cardíaca basal por debajo de los estimados en base a modelos predictivos.

Como ya comentamos, el gasto cardíaco depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. Los cambios en la frecuencia producen un notable impacto en el control inmediato del volumen minuto y la presión arterial. Muchos factores intervienen en la regulación cronotrópica; sin embargo, el control directo del sistema nervioso autónomo y la acción de las catecolaminas suprarrenales son, sin duda, los mecanismos más importantes. Ambos mecanismos forman parte del sistema nervioso autónomo, por lo cual la regulación cronotrópica está dominada por el equilibrio autonómico.

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) estudia diversos parámetros que se calculan a partir del análisis temporal y frecuencial o espectral de las variaciones en el intervalo R-R, representando el delicado control de cada latido por parte de los mecanismos moduladores. Tal es el grado de interrelación entre la regulación cronotrópica y el sistema nervioso autónomo, que la VFC constituye una de las herramientas más fiables y prácticas en medicina humana y veterinaria para

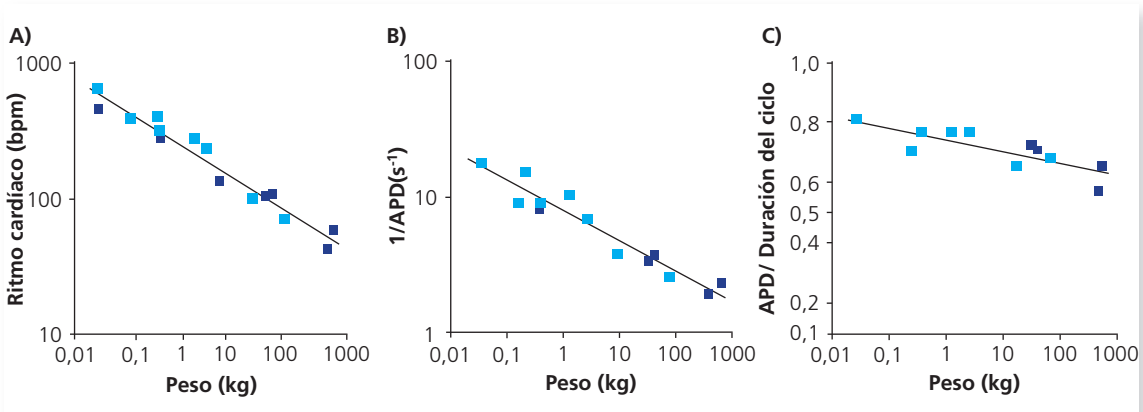


Figura 25.2 Variaciones de la frecuencia cardíaca. APD: duración del potencial de acción.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

evaluar el equilibrio entre el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso simpático.

REGULACIÓN AUTÓNOMA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

La inervación parasimpática del corazón está dada por neuronas preganglionares que se ubican en el bulbo, en el núcleo dorsal motor del vago o en el núcleo ambiguo. La localización precisa presenta grandes variaciones entre especies. Recibe aferencias de muchos receptores sensoriales como propioceptores, quimioceptores y baroceptores; y centros encefálicos del sistema límbico, hipotálamo y corteza cerebral.

El sistema límbico interacciona en forma muy rápida con el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo sin mediar estructuras cerebrales superiores. Es responsable de la respuesta anticipada en situaciones relacionadas con miedo, agresividad, placer, estrés y reacciones instintivas, entre otras.

Los receptores sensoriales propioceptivos: husos neuromusculares, órganos tendinosos de Golgi y corpúsculos de Pacini, informan sobre la posición de las extremidades y músculos, y constituyen el principal estímulo cronotrópico al iniciar el movimiento, incrementando la frecuencia de los impulsos nerviosos enviados a los núcleos del sistema nervioso autónomo. Los quimiorreceptores informan sobre cambios químicos en la sangre, y los barorreceptores, sobre el grado de estiramiento de las paredes de los grandes vasos. Barorreceptores importantes localizados en el arco aórtico y en las carótidas detectan los cambios de la presión arterial.

Las fibras preganglionares de las neuronas del sistema nervioso parasimpático descienden por los nervios vagos derecho e izquierdo, dirigiéndose al corazón para hacer sinapsis en las neuronas postganglionares del plexo cardíaco ubicado dentro del propio órgano. Las fibras postganglionares realizan sinapsis en los nodos sinusal, auriculoventricular y en las arterias coronarias. Ha sido descrita una distribución preferencial, de forma que la estimulación vagal derecha deprime mayormente el nodo SA, mientras que la estimulación izquierda induce cierta dificultad en la conducción AV. Esto se explica porque el nódulo SA se origina a partir de las estructuras embrionarias derechas, mientras que el AV de las izquierdas (figura 25.2).

La inervación simpática está dada por neuronas preganglionares con origen en la columna intermedio lateral de los segmentos superiores torácicos e inferiores cervicales. Las fibras de estas neuronas abandonan la médula por los nervios raquídeos correspondientes, ascienden por la cadena simpática latero-vertebral, para hacer sinapsis en los ganglios cervicales superior, medio e inferior y en los primeros ganglios torácicos. Desde allí, las fibras postganglionares transcurren por las ramas cardíacas superior, media e inferior de la porción cervical del tronco simpático y algunas ramas cardíacas torácicas. Todas ellas llegan al plexo cardíaco para inervar los nódulos sinusal, auriculoventricular y las arterias coronarias (figura 25.2). La activación del simpático produce aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y dilatación de las arterias coronarias.

Los axones de las fibras postganglionares parasimpáticos liberan acetilcolina, que se une al receptor muscarínico M_2, el cual se encuentra acoplado a la activación de proteínas Gs, con la consecuente inhibición de la formación de AMPc, activación de canales de K^+ y reducción en la entrada de iones de Ca^{++} a través de canales dependientes del voltaje.

La activación del sistema nervioso parasimpático produce disminución de la frecuencia cardíaca mediante la disminución de la frecuencia de despolarización espontánea en las células marcapaso, y vasoconstricción de las arterias coronarias. Como solamente unas pocas fibras parasimpáticas inervan el músculo ventricular, los cambios en la actividad parasimpática tienen poco impacto sobre la contractilidad del ventrículo, incluso con actividad parasimpática elevada.

La estimulación de los nervios simpáticos produce liberación de noradrenalina, la cual se une a los receptores β_1, β_2 y α_1 presentes en las fibras musculares cardíacas. El más abundante en corazones de mamíferos es el receptor β_1, que está asociado a una subunidad proteica conocida como Gs, el cual activa a la adenilil ciclasa causando un aumento en la concentración intracelular de AMPc en células cardíacas contráctiles. Adicionalmente incrementan la permeabilidad plasmática para el Ca^{++} y movilizan el ion del retículo sarcoplasmático.

Los receptores β_2 son mucho más escasos, y su activación se relaciona con vasodilatación coronaria. Los receptores α_1 parecen jugar un papel secundario con una densidad ventricular muy baja. Se les ha atribuido una función inotrópica auricular.

Esta interacción tiene dos efectos muy importantes: incrementa la frecuencia de despolarización espontánea del nodo sinoauricular (y auriculoventricular), de manera que estos marcapasos descarguen más rápido e incremente la frecuencia cardíaca, aumentando por consiguiente el cronotropismo; promueve la entrada de Ca^{++} en las fibras

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

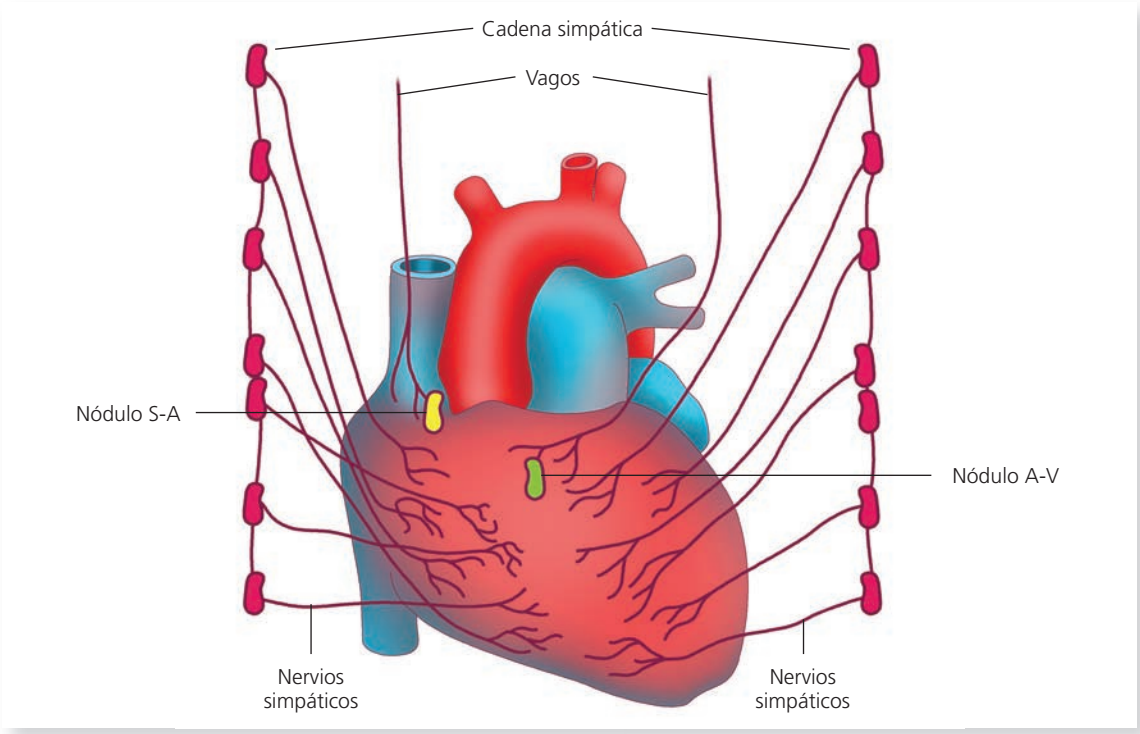


Figura 25.3 Inervación autonómica del corazón.

contráctiles auriculares y ventriculares, aumentando por consiguiente el inotropismo.

Normalmente existe un equilibrio dinámico continuo entre los estímulos simpático y parasimpático del corazón. Las fibras postganglionares se entremezclan, inhibiendo unas a otras. En reposo, predomina la estimulación parasimpática, de forma tal que el nodo sinoauricular, librado su accionar, duplicaría la frecuencia cardíaca en reposo. Con una estimulación máxima parasimpática, la frecuencia puede detenerse automáticamente.

REFLEJOS CARDÍACOS

Reflejo de Bainbridge. Se inicia cuando la pared de la aurícula derecha es estimulada por la distensión de sus paredes. Las fibras aferentes ascienden hasta el núcleo solitario por el nervio vago, las neuronas conectoras inhiben el núcleo dorsal del nervio vago (parasimpático) y las fibras retículoespinales estimulan la eferencia simpática torácica hacia el corazón, lo cual incrementa la frecuencia cardíaca.

Reflejo oculocardíaco-reflejo de Aschner-Dagnini. Es un reflejo que produce una descarga vagal asociada a presión sobre los músculos extraoculares o compresión del globo ocular. El reflejo está mediado por la conexión nerviosa entre el nervio trigémino y el nervio vago del sistema nervioso parasimpático. Un efecto similar puede producirse con el seno carotídeo mediante la presión manual o accidental en punciones venosas.

REGULACIÓN QUÍMICA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Muchas sustancias tienen una potente influencia en la actividad del corazón. Muchos de sus efectos son muy comunes como la hipoxia o la acidosis que deprimen la actividad cardíaca. La alcalosis, aunque común en caballos de resistencia, es un depresor mucho más infrecuente de la actividad cardíaca. Varias hormonas y cationes tienen importantes efectos cardíacos.

Hormonas: La adrenalina y la noradrenalina ya sean producto de liberación de la médula suprarrenal o de las terminaciones nerviosas simpáticas, aumentan la frecuencia y contractilidad cardíaca. El ejercicio, el estrés y cualquier situación que curse con excitación causan liberación de dichas hormonas por la médula suprarrenal. Las hormonas tiroideas también aumentan la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cationes: Los desequilibrios iónicos alteran rápidamente el control de la actividad cardíaca, debido a que las diferencias en las concentraciones intra y extracelular son fundamentales para el establecimiento de los potenciales de acción en los nervios y fibras musculares.

Los cambios en las concentraciones de tres cationes en particular, Na^+, K^+ y Ca^{++}, tienen gran efecto en la función cardíaca. El aumento de las concentraciones sanguíneas de Na^+ y K^+ disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Incrementos en las concentraciones de Na^+ bloquean la entrada de Ca^{++} a la célula durante el potencial de acción, disminuyendo la fuerza de contracción, mientras que incrementos en las concentraciones de K^+ bloquean la generación de los potenciales de acción. Un aumento moderado del Ca^{++} intersticial (e intracelular) aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La fibra estriada cardíaca, a diferencia de la esquelética, tiene una particular sensibilidad a las concentraciones de Ca^{++} extracelular, debido a que su retículo sarcoplasmático es mucho menos extenso, disponiendo de menos Ca^{++} intracelular para la contracción muscular, siendo el Ca^{++} extracelular de suma importancia en la contracción del músculo cardíaco.

REGULACIÓN HOMEOMÉTRICA DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

El aumento de la temperatura corporal, como el que se produce durante la fiebre o el ejercicio intenso, produce una descarga más rápida del nodo sinoauricular y un aumento de la frecuencia cardíaca. El descenso de la temperatura corporal disminuye la frecuencia y la contractilidad.

Un corazón sano intentará bombear toda la sangre que entró a sus cámaras durante la diástole previa. En reposo, la descarga sistólica es el 50-60 % del volumen de fin de diástole, y la sangre restante permanece en los ventrículos después de cada sístole.

El volumen sistólico depende, básicamente, de tres factores: precarga, contractilidad y poscarga. El efecto de la precarga sobre el volumen sistólico se conoce como ley de Frank-Starling o autorregulación heterométrica. La contractilidad o fuerza de contracción a una determinada precarga se encuentra influenciado por la acción del sistema nervioso simpático y parasimpático, y por hormonas como la adrenalina y la noradrenalina (mecanismo extrínseco nervioso y químico, respectivamente). La poscarga se define como la sumatoria de fuerzas que deben sobrepasar los ventrículos para abrir las válvulas. Este factor depende directamente de la presión arterial y, por eso, a pesar de su notable impacto, muchos autores no lo consideran como un factor de regulación de la actividad miocárdica.

AUTORREGULACIÓN HETEROMÉTRICA O LEY DE FRANK STARLING

La precarga es una medición o estimación del volumen ventricular telediastólico. Cuanto mayor es este volumen, mayor será la longitud de las fibras cardíacas ventriculares antes de la sístole.

Starling señaló que la energía de la contracción es proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular cardíaca. Esta autorregulación del gasto cardíaco como resultado de los cambios en la longitud de la fibra se denomina regulación heterométrica. La relación entre la longitud y la contractilidad es similar en el músculo estriado esquelético y fue explicado inicialmente como un efecto elástico tisular; sin embargo, el incremento en la contractilidad se produce porque el estiramiento de la fibra intensifica la afinidad que tiene la troponina C por el Ca^{++}, aumentando así su fuerza contráctil dentro de ciertos rangos (figura 25.4). De una manera automática, el corazón está obligado a bombear toda la sangre que le regresa a sus cavidades.

Los factores más determinantes en la alteración del volumen diastólico final son la duración de la diástole ventricular y el aumento en el retorno venoso. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, la diástole se acorta, y el menor tiempo de llenado significa menor volumen final de diástole, y los ventrículos se contraen antes de que estén adecuadamente llenos. Por el contrario, cuando aumenta el retorno venoso, llega un mayor volumen de sangre a los ventrículos y aumenta el volumen de fin de diástole.

El incremento de la volemia, la intensidad de las contracciones auriculares y alteraciones en presión intrapleural e intrapericárdica también alteran la precarga.

La ley de Frank-Starling permite igualar la eyección de los ventrículos derecho e izquierdo y mantener el mismo volumen de sangre, fluyendo entre la circulación sistémica y pulmonar. Al medirse en varios minutos, el gasto de ambos ventrículos es igual, pero en intervalos pequeños, ocurren diferencias en animales normales. Si el lado izquierdo del corazón expulsara más sangre que el lado derecho, el volumen de sangre que retorna al ventrículo derecho mediante el retorno venoso sufriría un aumento proporcional a la diferencia entre

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

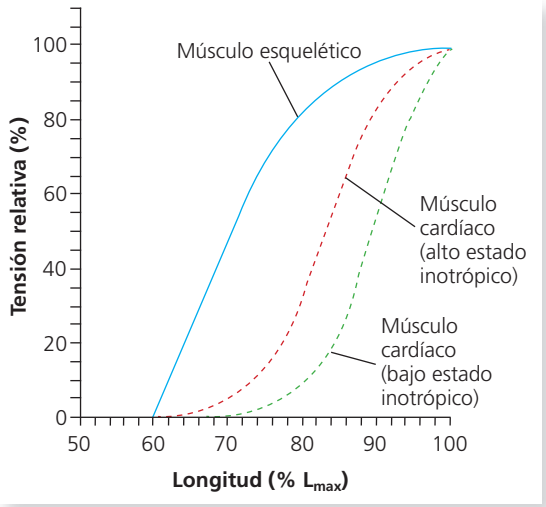


Figura 25.4 Gráfico de Frank Starling.

ambas sístoles. Esto incrementaría el volumen final de diástole en el ventrículo derecho, causando una contracción más intensa en el latido siguiente en el ventrículo derecho, retornando de esta forma el equilibrio a ambos ventrículos. También existen comunicaciones capilares a nivel bronquial entre los dos circuitos que actúan como efectivas válvulas ante pequeñas desigualdades. De todas formas, cualquier desajuste es inicialmente absorbido por los vasos de capacitancia de ambos lados del circuito.

CONTRACTILIDAD DEL MIOCARDIO

El segundo factor, la contractilidad del miocardio, ejerce una importante influencia sobre el volumen sistólico. Los agentes que incrementan la contractilidad se denominan agentes inotrópicos positivos y aquellos que la disminuyen, agentes inotrópicos negativos. Al estimularse la inervación simpática del corazón, el efecto inotrópico positivo de la noradrenalina liberada en las terminaciones neurales es aumentado por las catecolaminas circulantes. La estimulación vagal ejerce un efecto inotrópico negativo sobre el músculo auricular y un pequeño efecto inotrópico negativo sobre el músculo ventricular.

Los agentes inotrópicos positivos promueven la entrada de Ca^{++} a la fibra muscular cardíaca durante los potenciales de acción, lo cual aumenta la fuerza en la próxima contracción. El efecto inotrópico positivo de las catecolaminas se produce a través de los receptores cardíacos adrenérgico β_1, mediante el aumento en la concentración intracelular de AMPc y entrada de Ca^{++} en células cardíacas contráctiles. Las xantinas, como la cafeína y teofilina, inhiben la degradación del AMP cíclico y tienen de esta forma un efecto inotrópico positivo. Los digitálicos poseen un efecto inhibidor sobre la bomba Na/K ATPasa del miocardio, causando un incremento del Na intracelular, el cual hace incrementar la entrada de Ca^{++}. La hipercapnia, hipoxia, acidosis y fármacos como quinidina, procainamida y barbitúricos, tienen un efecto inotrópico negativo.

Poscarga

La eyección de la sangre por el corazón comienza cuando la presión en los ventrículos supera las presiones en las válvulas pulmonar y aórtica. Estas fuerzas variables que se oponen a la eyección de sangre en los ventrículos reciben el nombre de poscarga, y su incremento produce disminución directa del volumen sistólico, quedando más sangre en el ventrículo al finalizar la sístole ventricular. El incremento en la poscarga se debe a hipertensión pulmonar o aórtica, o aumento de la viscosidad de la sangre. Al incrementar súbitamente la presión arterial, el corazón expulsa menos sangre que la que recibe durante varios latidos, acumulando sangre en los ventrículos y aumentando el tamaño del corazón y la precarga, por lo que finalmente el gasto vuelve a su valor previo.

REGULACIÓN INOTRÓPICA HOMEOMÉTRICA

Efecto escalera o de Bodwditch, fenómeno de Treppe o efecto inotrópico positivo de activación o de la relación fuerza-frecuencia. Es un mecanismo de regulación intrínseco homeométrico, que modifica la contractilidad del miocardio. Se presenta al variar bruscamente la frecuencia cardíaca. Incrementos bruscos en el cronotropismo producen un primer latido débil, pero la contractilidad aumenta de forma progresiva hasta llegar a un nivel estable, superior al previo. Este mecanismo es independiente de la precarga. Se ha sugerido que el incremento brusco de la frecuencia induce concentraciones más elevadas de sodio y calcio, alterando de esta forma la contractilidad. Sin embargo, el mecanismo celular no ha sido demostrado. Por el contrario, una frecuencia cardíaca reducida ejerce un efecto negativo de escalera.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Axiak Flammer, S.M.; Critchley, L.A.; Weber, A.; Pirbodaghi, T.; Brinks, H.; Vandenberghe S. "Reliability of lithium dilution cardiac output in anaesthetized sheep". *Br. J. Anaesth*. 2013, nov., 111(5):833-9.
- Brasileiro-Santos, M.S.; Barreto-Filho, J.A.; Santos, R.D.; Chacra, A.P.; Sangaleti, C.T-; Alvez, G.; Bezerra, O.C.; Bortoloto, L.A.; Irigoyen, M.C.; Consolim-Colombo, F.M. "Statin restores cardiac autonomic response to acute hypoxia in hypercholesterolaemia". *Eur. J. Clin. Invest*. 2013, dic., 43(12):1291-8.
- Chinchoy, E.; Soule, C.L.; Houlton, A.J.; Gallagher, W.J.; Hjelle, M.A.; Laske, T.G.; Morissette, J.; Iaizzo, P.A. "Isolated four-chamber working swine heart model". *Ann. Thorac. Surg*. 2000, nov., 70(5): 1607-14.
- Crandall, C.G.; Wilson, T.E. "Human cardiovascular responses to passive heat stress". *Compr. Physiol*. 2015, ene., 5(1):17-43. doi: 10.1002/cphy.c140015.
- Lelovas, P.P.; Kostomitsopoulos, N.G.; Xanthos, T.T. "A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart". *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci*. 2014, sep., 53(5):432-8.
- Nelson, O.L.; Robbins, C.T. "Cardiac function adaptations in hibernating grizzly bears (Ursus arctos horribilis)". *J. Comp. Physiol*. B. 2010 Mar; 180(3):465-73.
- Paparde, A.; Plakane, L.; Circenis, K.; Aivars, J.I. "Effect of acute systemic hypoxia on human cutaneous microcirculation and endothelial, sympathetic and myogenic activity". *Microvasc. Res.* 2015, jul., 102:1-5.
- Valverde, A.; Gianotti, G.; Rioja, E.; Hathway, A. "Comparison of cardiac output determined by arterial pulse pressure waveform analysis method (FloTrac/Vigileo) versus lithium dilution method in anesthetized dogs". *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. 2011, ago., 21(4):328-34.
- Vargas-Uricoechea, H.; Sierra-Torres, C.H. "Thyroid hormones and the heart". *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2014, abril, 18(1):15-26.
- Wang, E.; Cruz, C.; Pettersen, M.R.; Hoff, J.; Helgerud, J. "Comparison of thoracic bioimpedance with acetylene uptake for measuring cardiac output". *Int. J. Sports Med*. 2014, oct., 35(11):925-32.
- Zakeri, R.; Borlaug, B.A.; McNulty, S.E.; Mohammed, S.F.; Lewis, G.D.; Semigran, M.J.; Deswal, A.; LeWinter, M.; Hernández, A.F.; Braunwald, E.; Redfield, M.M. "Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study". *Circ. Heart. Fail.* 2014, ene., 7(1):123-30.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 26

Fisiología de los vasos sanguíneos

Rafael Santisteban Valenzuela

Contenidos:

- Flujo de líquidos por tubos.
- Propiedades de las arterias. Causas y características de la circulación arterial.
- Propiedades de las venas. Causas y características de la circulación venosa.
- Microcirculación.
- Estructura del lecho capilar.
- Circulación por el lecho capilar.
- Control de la microcirculación.
- Control local.
- Control local miógeno.
- Control local metabólico.
- Control neural.
- Intercambio transcapilar.
- Difusión.
- Filtración.
- Fuerza hidrostática.
- Fuerzas osmóticas.
- Equilibrio de fuerzas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La sangre expelida por el corazón pasa a través de un sistema de tubos al resto del organismo. Este sistema de conducción de la sangre es el llamado **sistema vascular o árbol vascular** y está compuesto por los denominados vasos sanguíneos, que se agrupan en los siguientes sistemas:

- Sistema arterial o de distribución.
- Sistema capilar o de difusión.
- Sistema venoso o de colección.

En este sistema de vasos se mantiene la sangre en circulación continua, principalmente por la fuerza del latido cardíaco.

FLUJO DE LÍQUIDOS POR TUBOS

Antes de avanzar en el estudio del flujo de sangre por los vasos sanguíneos, sería interesante revisar brevemente el flujo de los líquidos en tubos rígidos y elásticos, bajo diferentes condiciones de presión.

Tubos rígidos

Si un depósito que contenga un líquido se une por su base con un tubo rígido horizontal, el líquido fluirá por el cabo distal del tubo en corriente continua, si seguimos manteniendo constante el nivel del depósito.

Si conectamos una serie de tubos de vidrio verticales a intervalos regulares sobre el tubo horizontal, el líquido se elevará en cada tubo a una altura correspondiente a la presión lateral del líquido en el tubo horizontal, en el punto en el que está conectado al tubo vertical.

Debido a que la resistencia es mayor cuanto más alejado esté el punto de medida del cabo distal del tubo horizontal, la columna de agua será más alta en el tubo vertical más próximo al depósito y más baja en el más alejado del depósito. La velocidad del líquido en cualquier punto del tubo horizontal es inversamente proporcional al área de la sección transversal del tubo (figura 26.1).

El volumen de líquido que pasa a través de una sección transversal del tubo varía directamente con la presión en el tubo, e inversamente con la resistencia ofrecida al flujo por el tubo.

Estos dispositivos mecánicos que se han descrito son comparables en algunos aspectos al sistema vascular sanguíneo. Existen, sin embargo, algunas diferencias evidentes entre este sistema y el sistema circulatorio:

1) El flujo de sangre del corazón al sistema arterial no es continuo, sino intermitente.
2) Las paredes de los vasos sanguíneos, especialmente las arterias, son elásticas.

Si se impulsa de forma intermitente líquido en un extremo de un tubo rígido, por el extremo distal del tubo sale tanto líquido por cada golpe de bomba, como entre por el extremo proximal. No saldrá líquido por el extremo del tubo entre 2 impulsiones.

Tubos elásticos

Si bombeamos líquido en un tubo elástico, con resistencia en el extremo periférico, el flujo intermitente de la bomba se convierte en flujo continuo al otro extremo del tubo, porque una parte de la fuerza de cada impulsión se utiliza en distender la pared del tubo elástico. La energía potencial así almacenada se manifiesta durante la fase de reposo de la bomba como energía cinética de recuperación elástica. De esta forma, sale líquido por el extremo del tubo en corriente continua incluso durante la fase de reposo de la bomba y la presión en el tubo elástico se eleva y cae rítmicamente con la acción de la bomba.

Este sistema aclara ciertos aspectos mecánicos de la circulación, especialmente en las arterias. Sin embargo, hay que recordar que el corazón y los vasos sanguíneos son un sistema vivo y no un sistema inerte de bomba y tubos.

Es casi imposible reproducir mecánicamente todas las características de la circulación en los animales vivos, pero la circulación de la sangre obedece a leyes físicas.

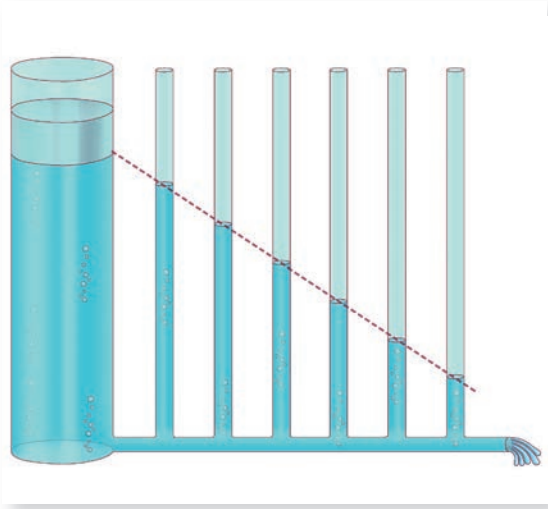


Figura 26.1 Flujo por tubos rígidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PROPIEDADES DE LAS ARTERIAS. CAUSAS Y CARACTERÍSTICAS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

Las arterias distribuyen la sangre desde el corazón hacia los lechos capilares de las diferentes zonas del organismo; por tanto, son conductores centrífugos respecto del corazón.

Además de su misión conductora, una función muy importante de las arterias es hacer continuo el flujo capilar, a pesar de la salida discontinua de la sangre del corazón, de modo que el aporte de sangre sea en cada territorio el óptimo fisiológico.

Se reconocen 3 tipos de arterias:

- Elásticas.
- Musculares.
- Arteriolas.

Las **arterias elásticas** incluyen la aorta, alguna de sus grandes ramas y la arteria pulmonar; sus paredes contienen gran cantidad de tejido conectivo elástico. Las **arterias musculares** presentan una gran proporción de músculo liso en sus paredes, mientras que las **arteriolas** son arterias musculares pequeñas.

El hecho de que las arterias suministren sangre a los capilares de forma paulatina y continua se produce debido a las propiedades elásticas de la pared arterial. La distensibilidad de las arterias permite que acumulen sangre durante la sístole ventricular. Durante la diástole, fase en que no reciben sangre, la ceden a los capilares.

La pared arterial pulsa de forma sincrónica con el ciclo sistólico-diastólico del corazón, pero esto se va amortiguando a medida que se avanza en el árbol arterial y es debido a 2 motivos:

1º La longitud de las arterias.
2º Las arterias son menos elásticas cuanto más distalmente están situadas.

Estos factores actúan ofreciendo una resistencia a la distensión.

La presión de la sangre en las arterias sufre oscilaciones que resultan amortiguadas por los efectos citados anteriormente, haciendo que esta presión tienda a tener un valor medio constante, que es a su vez la causa de que haya un flujo continuo.

PROPIEDADES DE LAS VENAS. CAUSAS Y CARACTERÍSTICAS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

Las venas son los conductores centrípetos de la sangre, pero su misión no es solamente conductora, también tienen un papel importante por sus cambios fisiológicos de capacidad.

El sistema venoso está constituido por tubos muy distensibles y es un reservorio ideal de sangre. En las paredes de arterias y venas se encuentran los mismos elementos, pero la capa elástica de las venas es más delgada que la de las arterias; por tanto, la distensibilidad de las venas es mucho mayor.

Las vénulas que drenan la sangre capilar carecen de musculatura lisa, que solamente se presenta en las venas de más de 0,5 mm de diámetro.

La presión en el árbol venoso es decreciente a medida que la sangre se acerca al corazón, por lo que la fuerza de la gravedad hará que la sangre tenga dificultades dado el desnivel existente entre las extremidades y el corazón. Por esto, las venas de mediano calibre situadas por debajo del corazón poseen a intervalos regulares unos repliegues en sus paredes que actúan como válvulas, impidiendo el retroceso de la sangre que ha ido avanzando por los vasos venosos.

La progresión de la sangre a través de las venas se lleva a cabo debido a la presión negativa del tórax en el momento de la inspiración, debido al efecto de la bomba muscular y también por la pulsación de las paredes arteriales cerca de las venas. La función de estas válvulas y de la llamada bomba muscular es la siguiente: cuando se contrae un músculo, comprime los vasos venosos y la sangre incluida en el tramo vascular comprimida es sometida a un incremento de presión que hace que avance (no retrocede debido a la presencia de la válvula distal). Al cesar la fuerza ejercida, el tramo venoso que hemos considerado puede recibir un nuevo aporte de sangre y el proceso se repite una y otra vez.

Por lo general, las válvulas venosas están situadas inmediatamente antes del punto de desembocadura de una vena tributaria a otra mayor.

MICROCIRCULACIÓN

Entre las arterias y venas de un sistema circulatorio cerrado se localizan vasos de pequeño calibre

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

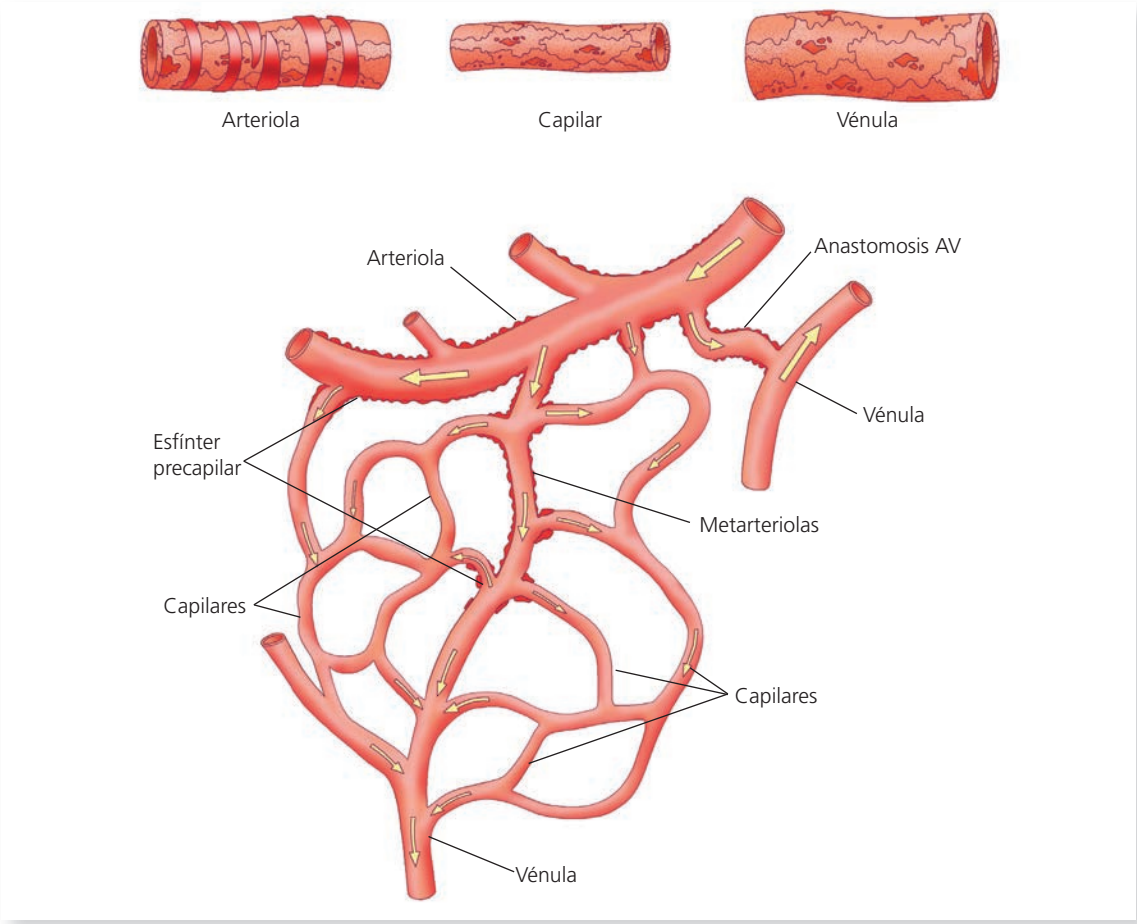


Figura 26.2 Tipos de vasos en la microcirculación.

que son los responsables del **control local** de la circulación y del **intercambio de materiales** entre la sangre, el líquido intersticial y las células.

Estos vasos de pequeño calibre constituyen lechos vasculares terminales que se incluyen bajo el término general de **microcirculación**. En un lecho microcirculatorio, se localizan tres estructuras fundamentales: **arteriolas**, **capilares** y **vénulas**.

Arteriolas. Poseen una elevada proporción de músculo liso en sus paredes y van a ser responsables del flujo de sangre a los tejidos y del control local de la presión.

Los segmentos distales de las arteriolas terminales se denominan **metarteriolas**, y a partir de ellas se distribuyen los capilares. Las metarteriolas presentan el mismo diámetro que los capilares y su pared posee células musculares lisas distribuidas a intervalos irregulares sobre la capa de células endoteliales. Tanto las arteriolas como las metarteriolas constituyen el lugar principal de resistencia al flujo de sangre, ya que aproximadamente el 60-75 % de la resistencia total al flujo se localiza en estos vasos (figura 26.2).

Capilares. Los capilares verdaderos son vasos cuya pared está constituida por células endoteliales; carecen de células musculares lisas. El número de capilares verdaderos y de metarteriolas varía en los diferentes territorios orgánicos. En el mesenterio, donde la actividad metabólica no es muy variable, el número de capilares es de 2 a 3 veces superior al de metarteriolas. Sin embargo, en el músculo esquelético, que experimenta enormes fluctuaciones en sus requerimientos en materia de nutrición, la proporción es de 8 o 10 a 1. Según la continuidad de las paredes endoteliales, se establecen 3 tipos de capilares:

- ***Capilares continuos***. Poseen una pared endotelial completa sobre una membrana basal, sus células presentan vesículas pinocíticas de 60 a 70 nm a lo largo de los bordes luminal y basal. Presentan uniones fuertes entre células adyacen-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tes y muestran poros o grietas intercelulares que permiten el paso de iones y moléculas hidrosolubles. Se localizan en músculo esquelético, liso y cardíaco, placenta, pulmones, tejido adiposo y sistema nervioso central.

- ***Capilares fenestrados***. Sus paredes muestran aberturas de 80 a 100 nm de diámetro entre las células endoteliales, que están cubiertas por un delgado diafragma (excepto en los capilares glomerulares). Esto permite la difusión rápida de solutos y agua. Los capilares fenestrados se localizan en las glándulas endocrinas y exocrinas, vesícula biliar, cuerpo ciliar y plexo coroides, y en los sistemas de flujo a contracorriente, como los encontrados en la médula renal y en la ventana natatoria.
- ***Capilares discontinuos***. También denominados *sinusoides.* Presentan aberturas entre las células endoteliales y además la membrana basal falta o está incompleta. Se localizan en bazo y médula ósea y permiten el paso a células completas, macromoléculas y partículas (figura 26.3).

En su porción proximal, los capilares verdaderos poseen 1 o 2 células musculares lisas que constituyen la única porción muscular del capilar y que se denomina **esfínter precapilar**. La colocación estratégica de estos esfínteres elimina a los capilares verdaderos de la circulación activa y transfiere el flujo de sangre a los canales preferenciales. La acción del esfínter precapilar es considerada generalmente como un mecanismo para **distribuir** el flujo de sangre por la red capilar, aunque ocasionalmente puede considerarse como parte de la **red de resistencia**.

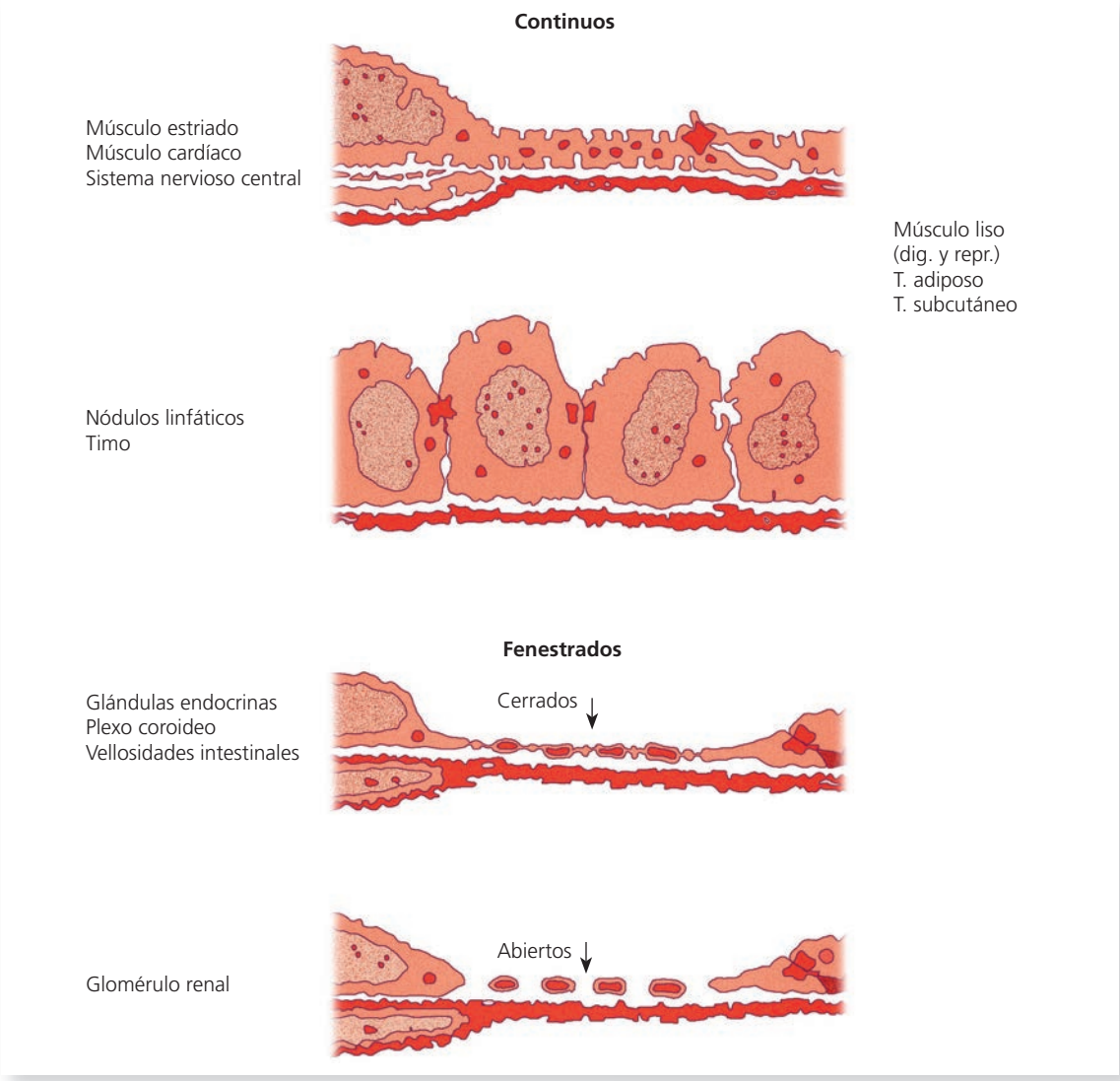


Figura 26.3 Tipos de capilares en los diferentes territorios orgánicos. *(Continúa en la página siguiente).*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

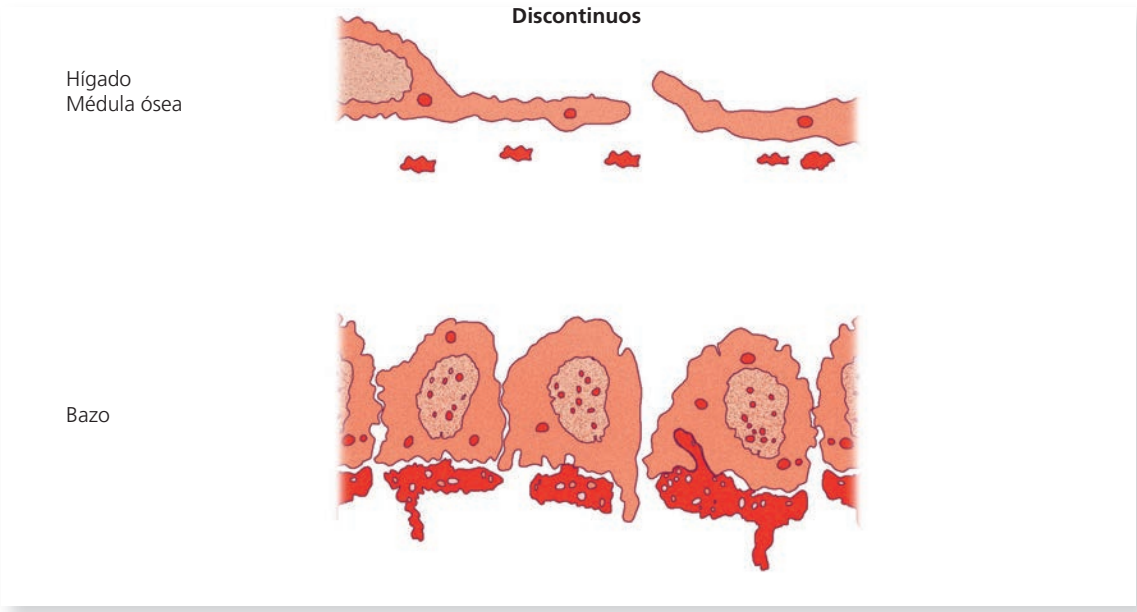


Figura 26.3 *(Cont.)* Tipos de capilares en los diferentes territorios orgánicos.

Vénulas. Estructuralmente, los segmentos de la red venular son similares a los capilares y están implicados, probablemente, en los procesos de intercambio. Las vénulas de mayor calibre poseen ya elementos musculares lisos en sus paredes y tienen función de **capacitancia**.

ESTRUCTURA DEL LECHO CAPILAR

De una forma esquemática se puede decir que los capilares se interponen entre las arteriolas y las vénulas, pero en la realidad la disposición de los capilares en el lecho microcirculatorio varía de un tejido a otro y normalmente no constituyen una vía directa de flujo entre los extremos arterial y venoso.

La **vía directa** entre arteriolas y vénulas la constituye el **canal preferencial** o canal de paso, que fue descrito por primera vez por Zweifach en 1937, llamándolo puente arteriovenoso. El **canal preferencial** es un capilar de mayor tamaño que los verdaderos, con algunos elementos musculares lisos en su pared. Aunque los capilares verdaderos son considerados generalmente como los **lugares de intercambio**, hay datos que demuestran que en los canales preferenciales tiene lugar transferencia de agua y gases hacia el exterior. El desvío de la sangre por estos canales preferenciales vendrá determinado por la contracción de los esfínteres precapilares. El canal preferencial es una estructura que no está presente en todos los sistemas microcirculatorios. No se ha encontrado en la vejiga de la orina o en la piel de la rata. Existen además indicios de que el músculo esquelético, algunos mesenterios y la superficie serosa del intestino delgado carecen también de este tipo de canal, que también falta en la oreja del conejo, ala del murciélago y membrana interdigital de la rana. En estos tejidos la sangre toma rutas alternativas a través de la red capilar.

Existen otras conexiones directas entre el extremo arterial y el venoso mediante las cuales la sangre es transportada sin que se lleve a cabo intercambio entre esta y el líquido intersticial. Se trata de las **anastomosis arteriovenosas**. Estos vasos de conexión son cortos, poseen una envuelta muscular muy desarrollada y están bajo control nervioso; además, tienden a estar fuertemente contraídos o ampliamente dilatados. Estos cortocircuitos se pueden localizar entre las pequeñas arterias y pequeñas venas, entre arteriolas y vénulas, y entre arteriolas y vénulas adyacentes.

Las anastomosis arteriovenosas se encuentran en muchos tejidos y órganos, y son especialmente abundantes en la piel y en regiones apicales, como el lóbulo de la oreja, dedos y extremidades de las aves. Su actividad es importante en la termorregulación (figura 26.4).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

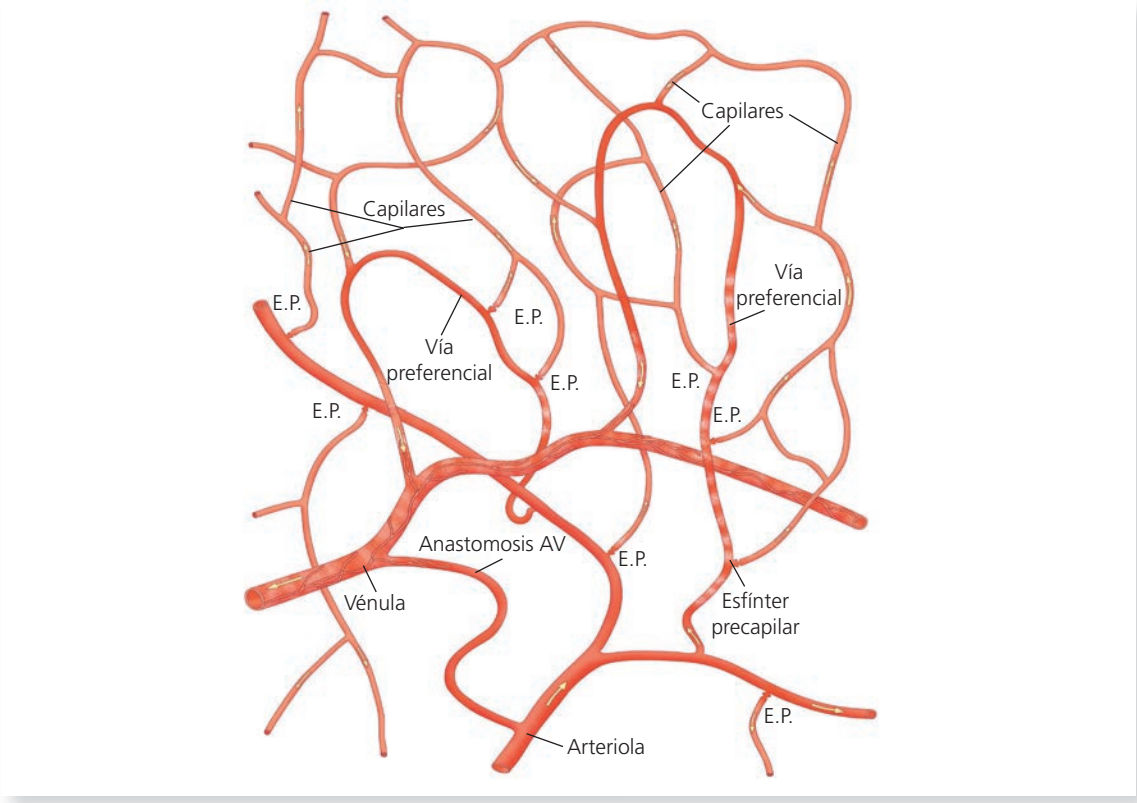


Figura 26.4 Estructura del lecho capilar.

CIRCULACIÓN POR EL LECHO CAPILAR

El flujo de sangre por cualquier lecho capilar depende, fundamentalmente, del estado funcional de los **esfínteres precapilares**, las **metarteriolas** y de las **anastomosis arteriovenosas**. Estos elementos presentan una actividad de tipo *fásico* con fases alternantes de contracción y relajación que se denominan *vasomotilidad* o *vasomoción*. Este mecanismo es el responsable de que la sangre no fluya siempre en la misma cantidad por el lecho capilar.

En el lecho microcirculatorio, existe un *tono basal* que es más patente en los vasos precapilares de musculatura más desarrollada. En condiciones normales, las arteriolas presentan un tono basal o estado de contracción parcial que está determinado por el balance de fuerzas opuestas. A las influencias vasoconstrictoras se oponen las influencias vasodilatadoras, que generalmente tienen su origen en el tejido circundante. La existencia de este tono basal y su desplazamiento en cualquier dirección (aumento o disminución) determina el consiguiente incremento o disminución de flujo al lecho capilar.

La fase contráctil de las metarteriolas no es nunca lo suficientemente fuerte como para suprimir el flujo a través del canal principal. Según esto, las fases alternantes de contracción y relajación permiten regular la intensidad del flujo a través de esta porción del lecho capilar. Las anastomosis arteriovenosas, que poseen una pared muscular muy fuerte, presentan también fases alternantes de contracción y relajación que están bajo control nervioso y permiten regular también la intensidad del flujo sanguíneo.

En los esfínteres precapilares, que también se ven sometidos a fases alternantes, la fase contráctil es completa y el flujo de sangre se interrumpe. El esfínter regula, pues, el flujo de sangre por el lecho capilar.

CONTROL DE LA MICROCIRCULACIÓN

Los distintos mecanismos de control de la microcirculación se pueden agrupar en:

- Mecanismos de **control local** (intrínsecos).
- Mecanismos de **control neural** (extrínsecos).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Dentro de los primeros se consideran los **miógenos** y los de origen **metabólico**. Los segundos se llevarán a cabo por la acción del **sistema nervioso autónomo**. Tanto en uno como en otro caso, la regulación del flujo sanguíneo al lecho capilar se consigue mediante el equilibrio de influencias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.

CONTROL LOCAL

El proceso de regulación intrínseca local se conoce como **autorregulación**. Mediante este proceso, la concentración de nutrientes celulares y productos de desecho se mantiene estable a pesar de las variaciones de la presión de perfusión, tasa metabólica de las células y la influencia de los nervios vasomotores extrínsecos.

La autorregulación en los vasos de resistencia periférica es importante para ajustar el volumen de flujo a la tasa metabólica de cada tejido individual y para distribuir de forma selectiva el flujo sanguíneo entre todos los tejidos y órganos. Esta autorregulación puede ser *miógena* o tener un origen *metabólico*.

CONTROL LOCAL MIÓGENO

Un incremento en la presión transmural estimula la contracción del músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos. Esta respuesta parece que tiene lugar en las arteriolas, esfínteres precapilares y, en escasas ocasiones, en vénulas y venas.

Se sabe que la resistencia vascular incrementa considerablemente en muchos órganos cuando tiene lugar una elevación de la presión venosa. Esta respuesta se localiza en el segmento precapilar de la vasculatura, y en un principio se atribuyó a un reflejo local (reflejo vena-vasomotor). Investigaciones posteriores pusieron de manifiesto que la respuesta podía desencadenarse en ausencia de inervación intrínseca y tras la denervacion simpática farmacológica. Por tanto, esta respuesta puede ser una manifestación de la conducta miógena de los vasos precapilares. El mecanismo subyacente a la respuesta miógena no ha sido perfectamente establecido y se han contemplado numerosas hipótesis. Una de ellas sugiere que la célula muscular lisa está compuesta, al menos funcionalmente, por 2 subunidades acopladas en serie: un elemento contráctil y un elemento sensor distensible pasivamente.

La elevación de la presión en el interior del vaso causaría el estiramiento del elemento sensor de manera proporcional al incremento en la tensión de la pared, que a su vez viene determinada por la presión y por el radio. Esta elongación incrementaría la excitabilidad de la membrana del elemento sensorial y, como consecuencia, causaría la contracción del elemento contráctil. Por tanto, un incremento en la presión causaría una disminución del radio en estado de reposo.

Así pues, la autorregulación miógena preserva la presión y el flujo sanguíneo capilar normal a pesar de cambios moderados en la presión sanguínea arterial.

CONTROL LOCAL METABÓLICO

En la autorregulación metabólica, el grado de contracción del músculo liso vascular puede variar por la presencia local de determinadas sustancias.

Oxígeno

El oxígeno desempeña un papel central en la mayoría de los esquemas de autorregulación metabólica. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que, dentro del rango fisiológico, la disminución de la presión parcial de O_2 está asociada a una disminución en la contractilidad del músculo liso vascular; esto está de acuerdo con numerosas observaciones *in vivo* de vasodilatación local como respuesta a una disminución en la saturación de oxígeno de la sangre arterial.

Este mecanismo de regulación local del flujo de sangre, que asegura un incremento de O_2 a las regiones metabólicamente activas, no tendría validez si el intercambio de oxígeno tuviese lugar solamente en los capilares, ya que el músculo liso de la pared de las arteriolas no estaría informado de la disminución en la presión parcial de O_2. Esta dificultad se eliminó cuando se comprobó que el oxígeno difundía tanto desde las arteriolas como desde los capilares. De esta forma, los cambios en el gradiente de presión de oxígeno a lo largo de una arteriola proporcionan un medio para detectar indirectamente la presión parcial de O_2 tisular local. Una reducción de esta PO_2 tisular incrementaría la difusión neta de oxígeno a través de la arteriola y causaría una caída aguda de la PO_2 a lo largo de ella. De esta forma, las arteriolas más distales tendrían una PO_2 luminal reducida sustancialmente, lo que provocaría una vasodilatación.

Una situación análoga se ha observado en la microcirculación pulmonar, pero en este lecho vascular la disminución en la PO_2 causa vasoconstricción. El lugar de la vasoconstricción parece ser los pequeños vasos pre- y poscapilares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Se ha sugerido que esta respuesta vasomotora a los gases respiratorios es un mecanismo para ajustar la perfusión local a la ventilación.

Anhídrido carbónico

Es bien conocido el papel del CO_2 en la regulación del flujo sanguíneo. La circulación encefálica y la cutánea se muestran muy sensibles en este sentido, mientras que la respuesta en el músculo esquelético parece ser variable, dependiendo de la especie y de las condiciones experimentales. En la célula, un incremento del metabolismo oxidativo aumenta la producción de CO_2, que difunde desde el interior de la célula hacia el exterior en las proximidades de los vasos sanguíneos. Esto ocasiona un incremento en la PCO_2 tisular que desencadena una respuesta dilatadora en los vasos de resistencia. El mecanismo de acción del CO_2 podría ser ejercido mediante un efecto directo sobre:

- La membrana de la célula del músculo liso vascular.
- La maquinaria contráctil del músculo liso vascular.
- Procesos metabólicos vasculares.

Pero, por otra parte, se puede ejercer un efecto indirecto sobre cada uno de los mecanismos citados anteriormente en virtud de un cambio en el pH.

En la circulación encefálica, la respuesta parece estar mediada por el pH, ya que la inyección de soluciones ácidas o alcalinas en la proximidad de las arteriolas piales del gato o la rata produce una marcada vasodilatación en el primer caso y vasoconstricción en el segundo. Por otra parte, la hipocapnia, produce constricción arteriolar, mientras que la hipercapnia produce dilatación.

En los vasos de resistencia de la piel, intestino, corazón y músculo esquelético, el CO_2 causa vasodilatación, pero su modo de acción sobre estas áreas no parece estar unido a los cambios en el pH.

Concentración de iones hidrógeno

Anteriormente se ha señalado que el incremento en la acidez da lugar a una vasodilatación, especialmente en la circulación encefálica. Es probable que las acciones del CO_2 y del ácido láctico sean mediadas por la concentración del ion hidrógeno, ya que este tiene un efecto relajante sobre el músculo liso vascular.

Potasio

Se ha demostrado que la infusión intra-arterial de potasio ejerce una potente acción vasodilatadora sobre los vasos de resistencia del músculo esquelético; cuando los niveles de potasio en plasma venoso aumentan al doble por infusión intra-arterial, la resistencia cae en un 40 % durante el ejercicio. Un incremento comparable de los niveles venosos de potasio producido por el ejercicio pesado está asociado con un 60 % de caída en la resistencia vascular. Esto implicaría que alrededor de 2/3 de la vasodilatación que tiene lugar durante el ejercicio pesado puede ser atribuida al ion potasio.

Adenosina

Las inyecciones intra-arteriales de pequeñas cantidades de adenosina tienen un poderoso efecto vasodilatador sobre los vasos miocárdicos. Al mismo tiempo, el corazón que late con una frecuencia normal produce adenosina en cantidades suficientes para ejercer un papel importante en la regulación en cada momento. Asimismo, en la sangre venosa coronaria se ha encontrado también un incremento en la cantidad de adenosina durante la hipoxemia. La elaboración de adenosina por la célula miocárdica proporciona un mecanismo por el cual el flujo sanguíneo coronario puede ser ajustado de acuerdo con la PCO_2, de las células cardíacas. El hecho de que la adenosina aparezca en cantidades significativas en el corazón que late normalmente indica que este mecanismo no es simplemente un sistema de emergencia. También se ha comprobado que la adenosina puede intervenir en la regulación del flujo sanguíneo al músculo esquelético. Durante períodos de contracción isquémica de 5 minutos, la adenosina es producida por el músculo esquelético en cantidades sustanciales; además, está presente en menores cantidades en el músculo en reposo.

Endotelina, óxido nítrico, histamina y serotonina también intervienen en los procesos de regulación.

CONTROL NEURAL

En la mayoría de los lechos vasculares, la inervación simpática se extiende por las arteriolas y puede incluir los esfínteres precapilares. Esta inervación está ausente de los capilares verdaderos y en las vénulas su distribución es menor que en los vasos precapilares. En condiciones de reposo existe una descarga tónica por parte de las fibras simpáticas,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

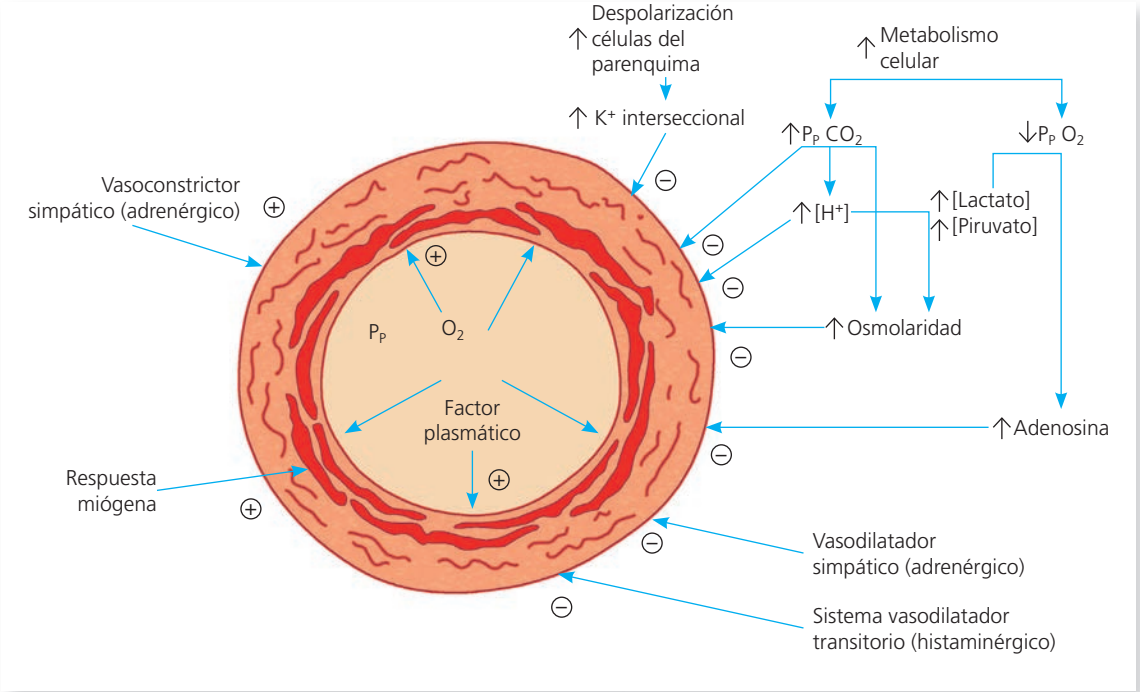


Figura 26.5 Esquema de los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores.

responsable del tono vascular de las arteriolas en la mayoría de los tejidos.

La división simpática del SNA contribuye a este tono basal en un grado elevado en la piel, en menor extensión en hígado, músculo y tracto gastrointestinal y, aparentemente, carece de importancia en encéfalo y miocardio. De hecho, se observa que la sección de los nervios vasomotores en la musculatura esquelética incrementa el flujo de sangre en un 100 %, mientras que en la pata del perro el efecto es mucho mayor, alcanzándose hasta un 800 %. Sin embargo, el bloqueo de las fibras vasomotoras encefálicas y coronarias no tiene efecto significativo sobre el flujo de reposo.

Las influencias vasoconstrictoras pueden incrementar considerablemente por un aumento de la estimulación simpática durante una hemorragia, estados emocionales, etc., con el consiguiente descenso en el flujo sanguíneo por el lecho vascular microcirculatorio.

La vasodilatación, cuando es de naturaleza refleja, es simplemente el resultado de la inhibición de la vasoconstricción. Pero, además de este sistema pasivo, existe un sistema de nervios vasodilatadores eferentes que transmiten desde el SNC y que parece ser que están distribuidos solamente por el músculo esquelético. Esta inervación vasodilatadora de naturaleza simpática ha sido observada en el perro y el gato, y parece estar ausente en el conejo y otros mamíferos. La respuesta vasodilatadora parece que está limitada a las arteriolas, ya que los esfínteres precapilares y las vénulas no muestran inervación colinérgica. El significado funcional de estas fibras vasodilatadoras no está del todo claro; se ha sugerido que entran en acción cuando se activa la corteza motora, presumiblemente en asociación o como anticipación al ejercicio.

En algunos circuitos vasculares que tienen solo una inervación vasomotora dispersa, como es el caso del encéfalo y miocardio, la autorregulación está muy bien desarrollada.

Los vasos cutáneos, por el contrario, son ejemplo de una situación opuesta. En otros lechos vasculares, los mecanismos reguladores locales y neurales existen en una proporción similar con una actuación variable.

En resumen, la regulación neural central está relacionada con la hemodinámica general, es más homogénea, está ampliamente distribuida y es rápida en su inicio; por el contrario, la respuesta de los mecanismos autorreguladores es más diversificada y lenta (figura 26.5).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

INTERCAMBIO TRANSCAPILAR

El intercambio de sustancias que se lleva a cabo a través de la pared capilar tiene lugar bien atravesando la propia célula endotelial o bien a través de varios tipos de canales transmurales presentes en la pared capilar.

La primera sería una vía directa, que permite el paso de agua, gases como el CO_2 y O_2, electrólitos y sustancias liposolubles. La segunda, restringida a los poros, permitiría el paso de agua, electrólitos y sustancias hidrosolubles, además de bacterias y células sanguíneas. Este intercambio de sustancias a través de la pared capilar se lleva a cabo mediante dos mecanismos principales:

- Filtración-absorción.
- Difusión.

La **pinocitosis**, o transporte por vacuolas que atraviesan las células endoteliales, es una tercera posibilidad, aunque probablemente de menor significado (figura 26.6).

DIFUSIÓN

El transporte de sustancias por difusión a través de las paredes capilares se debe a las diferencias de concentración o, mejor, de potencial químico de esas sustancias a uno y otro lado de la membrana capilar, y consiste en el movimiento espontáneo de moléculas y partículas desde regiones de elevada a baja concentración. Las diferencias de concentración se establecen en función del consumo y producción de determinadas sustancias por parte de las células.

El proceso de difusión se describe mediante la ley de Fick.

$$J = P\ S\ (Ci\text{-}Co)$$

J: Cantidad de una sustancia transportada por unidad de tiempo.

P: Permeabilidad capilar para la sustancia.

S: Superficie capilar.

Ci y Co: Concentración de la sustancia dentro y fuera del capilar.

En el caso de la difusión libre, el movimiento de sustancias tiene lugar a través de la membrana lipídica de todo el endotelio capilar. Por tanto, toda la superficie del endotelio capilar es apta para la transferencia de sustancias liposolubles; en cuanto a la efectividad de este mecanismo, dependerá de la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana y del número de capilares funcionales en un momento determinado.

En la difusión restringida a los poros, el movimiento de las moléculas no es libre. Los solutos se mueven a través del endotelio capilar de modo bastante complejo, lo que implica correcciones debidas a:

- Atracción entre las moléculas del solvente y las del soluto.
- Interacciones entre las moléculas del soluto.

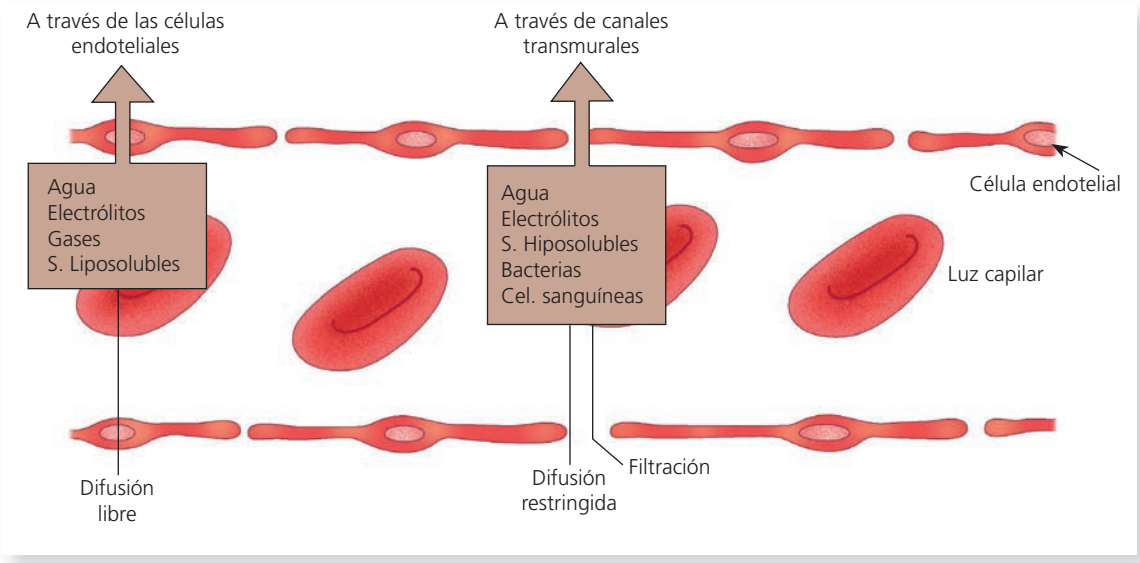


Figura 26.6 Mecanismos de intercambio de sustancias a través de la pared capilar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Configuración de los poros.
- Carga de las moléculas en relación con la carga de las células endoteliales (en el riñón).

Este mecanismo de difusión es utilizado por el agua, sustancias hidrosolubles y sustancias insolubles en lípidos.

En el caso de las moléculas pequeñas, como el agua, ClNa, urea y glucosa, los poros capilares apenas limitan la difusión y esta es tan rápida que el gradiente de concentración medio a través del endotelio capilar es extremadamente bajo. Para este tipo de moléculas, la única limitación al movimiento neto a través de la pared capilar es la velocidad a la cual el flujo de sangre transporta las moléculas a las superficies capilares. Se puede decir entonces que la difusión restringida a los poros para las moléculas de pequeño tamaño está limitada por el flujo.

Para moléculas de mayor tamaño, la difusión a través de los capilares musculares se ve restringida por el tamaño de los poros y por la densidad de estos. La existencia de una barrera de carga negativa, demostrada por primera vez por Areekul (1969) en una preparación de la oreja de conejo, condiciona también el paso de macromoléculas a través del endotelio capilar, ya que la mayoría de ellas transportan una carga neta negativa a pH fisiológico. Esta barrera de carga negativa ha sido puesta de manifiesto en los capilares glomerulares.

FILTRACIÓN

La filtración es el movimiento de fluidos y solutos a través de los poros capilares, como consecuencia de las diferencias de presión hidrostática y osmótica a ambos lados de la pared capilar. La dirección y tasa de transferencia transcapilar depende de tres factores:

- La presión hidrostática a cada lado de la pared capilar.
- La presión osmótica de las proteínas en el plasma y en el líquido intersticial.
- Las propiedades de la pared capilar.

FUERZAS HIDROSTÁTICAS

La presión hidrostática capilar (presión de la sangre) no es constante y depende de la presión arterial, de la presión venosa y de las resistencias pre y poscapilar.

La presión hidrostática capilar se puede expresar, por tanto, con la ecuación:

$$\text{P.H.C.} = \frac{(Rv/Ra)\,Pa + Pv}{1 + (Rv/Ra)}$$

Rv y Ra: Resistencias pos y precapilar.

Pa y Pv: Presiones arterial y venosa, respectivamente.

La presión hidrostática capilar no es constante para un tejido dado y varía con la relación (Rv/Ra).

La vasoconstricción arteriolar neurógena hace que P.H.C. disminuya, mientras que la dilatación arteriolar (músculos en ejercicio) hace que P.H.C. aumente.

Pero aun dentro de un mismo organismo, existen variaciones dependiendo del tejido considerado. Por ejemplo, los capilares pulmonares poseen una P.H.C. de 10 mmHg, lo cual representa una ventaja evidente para mantener secos los pulmones. En cambio, los capilares glomerulares poseen una P.H.C. cercana a 70 mmHg, lo que permite una filtración de 180 L/día. Los valores de P.H.C. presentan también variaciones interespecíficas.

Por otra parte, la fracción fluida de los espacios intersticiales ejerce una presión conocida como presión hidrostática intersticial. Durante mucho tiempo se supuso que su valor era próximo a cero, pero la implantación de cápsulas plásticas perforadas en el tejido subcutáneo muestra valores negativos de presión próximos a –7 mm/Hg. Mediante esta técnica, se han obtenido en el perro valores negativos de P.H.I. en todos los tejidos analizados con excepción del tejido renal, con unos valores que oscilan entre –2,6 mmHg en músculo y 7,1 mmHg en tejido subcutáneo axilar.

Aunque existen diferencias interespecíficas en cuanto al valor absoluto de la P.H.I., en todas las especies analizadas los resultados dan también valores negativos de presión.

De estas dos fuerzas analizadas, la presión hidrostática capilar es la fuerza principal de filtración a través de la pared capilar, y tiende a desplazar líquido hacia fuera a través de ella.

Por otra parte, la presión hidrostática intersticial (P.H.I.) tiende a desplazar líquido hacia el interior del capilar, por lo que se opondría a la filtración. Sin embargo, al ser la P.H.I. una fuerza negativa está favoreciendo la filtración.

La fuerza impulsora de la filtración la constituye, por tanto, la diferencia entre la presión hidrostática capilar y la presión hidrostática intersticial. Esta fuerza impulsora se denomina **presión hidrostática eficaz**.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FUERZAS OSMÓTICAS

El factor clave que restringe la pérdida de líquido desde los capilares es la presión osmótica de las proteínas plasmáticas, que usualmente se conoce como **presión oncótica** o **presión coloidosmótica**.

La presión oncótica plasmática muestra un valor muy bajo si se compara con la presión osmótica total. Sin embargo, esta pequeña presión oncótica representa un papel fundamental en el intercambio de líquido a través de la pared capilar, dado que las proteínas plasmáticas están limitadas esencialmente al espacio intravascular.

De todas las proteínas plasmáticas, la albúmina es la responsable principal en la determinación de la presión oncótica, ya que el endotelio es prácticamente impermeable a ella (coeficiente de reflejo = 1), y el número de moléculas dobla al de globulinas, por lo que esta proteína ejerce las 2/3 partes o más del efecto coloidosmótico total.

Los valores de presión oncótica plasmática representan también variaciones interespecíficas. En tortugas de agua dulce (*Pseudemys scripta*) las proteínas plasmáticas presentan unos valores tres veces más bajos que los observados en mamíferos. En consecuencia, la presión oncótica es de 3 a 8 mmHg, lo que favorece la pérdida de líquido desde los capilares y, por tanto, una ascitis funcional (acumulación de líquido seroso, con un elevado contenido en bicarbonato en la cavidad celómica).

Probablemente esto contribuya a amortiguar la elevación en los niveles de ácido láctico durante la inmersión. Sin embargo, pequeñas cantidades de albúmina pueden escapar desde los capilares hacia el espacio intersticial, donde ejercerán una pequeña fuerza osmótica, que se conoce como presión oncótica intersticial.

En relación con los valores de presión oncótica intersticial, existen marcadas diferencias regionales, ya que la permeabilidad para las proteínas varía según la estructura de la pared capilar.

En el hígado, donde la pared de los sinusoides es discontinua, la concentración de proteínas de la linfa es del 80 al 90 % de la existente en el plasma. En cambio, en el fluido intersticial del cerebro es muy baja, aproximadamente de 0,025 g/dL, lo que sugiere que esta fuerza desempeña un papel poco importante en el intercambio en el área cerebral.

Puesto que la presión oncótica intersticial es mucho más baja que la presión oncótica plasmática en la mayoría de las regiones, se puede decir que una fuerza osmótica neta favorece la absorción de líquido desde los espacios intersticiales hacia el interior de los capilares, oponiéndose a la filtración. Esta fuerza se conoce como **presión oncótica eficaz**.

EQUILIBRIO DE FUERZAS

La relación entre las fuerzas hidrostáticas y osmóticas puede ser expresada mediante la ecuación:

Movimiento de líquidos =
= K (PHC + POI) – (PHI + POP)

K: J/P.
J: Volumen de flujo instantáneo.
P: Diferencia de pH a través de la pared capilar.

En ella, el primer sumando representa la fuerza neta que tiende a desplazar líquido fuera del capilar, y el segundo, la fuerza neta que tiende a retener líquido en el interior del capilar. Si el primer sumando supera al segundo, resulta un valor positivo e indica que se está llevando a cabo filtración de líquido a través de la pared capilar hacia los espacios intersticiales.

En cambio, si el segundo sumando es mayor, el valor resultante es negativo e indica que se está llevando a cabo absorción y retención de líquido en el interior del capilar.

Siempre se ha pensado que la filtración tiene lugar en el extremo arterial del capilar y la absorción en el lado venoso, debido al gradiente de presión hidrostática que existe a lo largo de él. Esto es cierto si se piensa en un capilar ideal, pero las observaciones directas han demostrado que muchos capilares muestran filtración en toda su extensión, mientras que otros solamente presentan absorción.

En el lecho vascular del glomérulo renal, la presión hidrostática del capilar es lo suficientemente elevada como para producir filtración a lo largo de todo el capilar.

En otros lechos vasculares, como el de la mucosa intestinal o médula renal, las fuerzas oncóticas e hidrostáticas son tales que la absorción tiene lugar a lo largo de todo el capilar.

Respecto a los factores que pueden influir sobre el equilibrio de líquido en los capilares, puede afirmarse lo siguiente (figura 26.7):

1) La filtración y la absorción de líquido se encuentran equilibradas cuando la presión oncótica eficaz iguala a la presión hidrostática eficaz.
2) La dilatación arteriolar causa un gradiente de presión entre el extremo arterial y el venoso. La elevación de la presión hidrostática desplazará el equilibrio a favor de la filtración.
3) El incremento de la presión venosa eleva la presión hidrostática en toda la extensión del lecho capilar, favoreciéndose la filtración.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

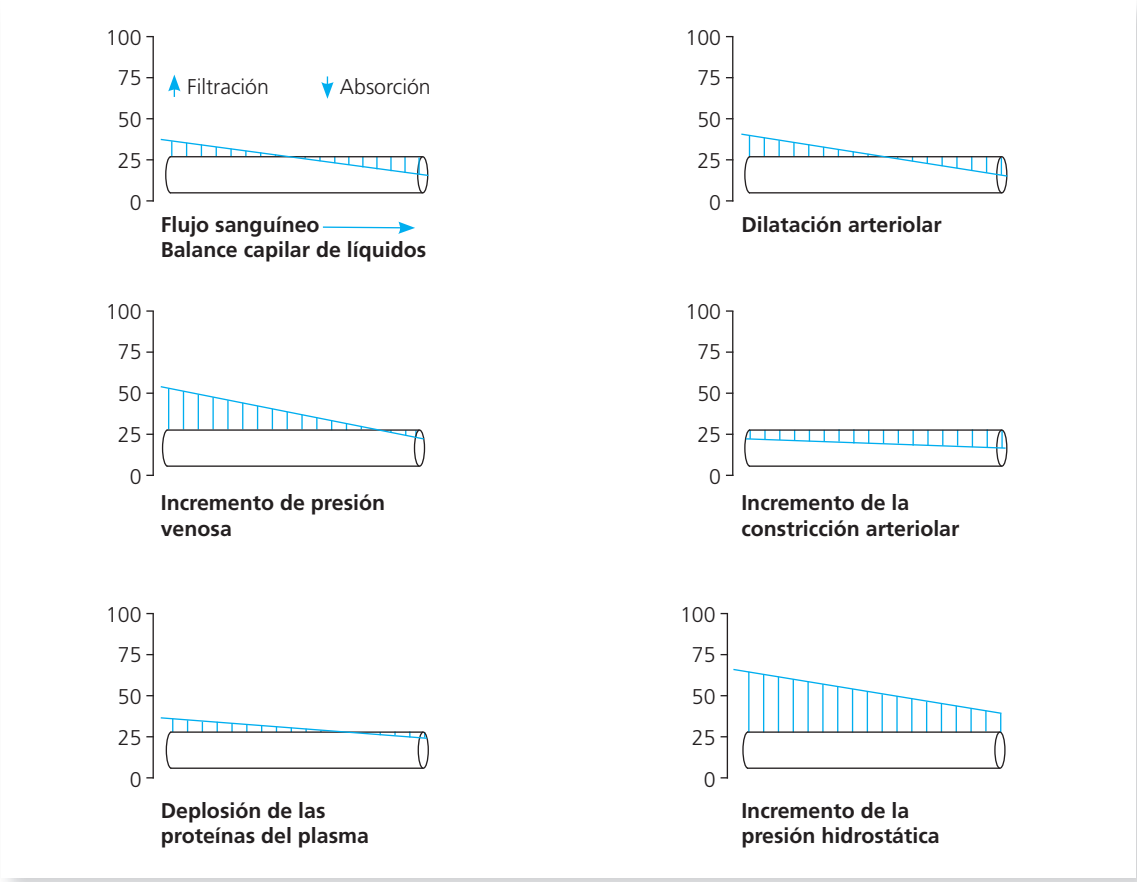


Figura 26.7 Factores que intervienen sobre el equilibrio de líquido en los capilares.

4) Un aumento de la constricción arteriolar favorece la absorción neta de líquido a lo largo de todo el capilar, por disminución de la presión hidrostática.

5) La depleción de proteínas plasmáticas reduce la tendencia a la reabsorción, desplazando el equilibrio a favor de la filtración.

6) La elevación de la presión hidrostática y su mantenimiento a lo largo de todo el capilar determina la filtración de líquido en toda su extensión.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Baez, S. "Microcirculation". *Ann. Rev. Physiol.,* 39: 391-415, 1977.
- Coffman, D. y Cohen, R.A. "Cholinergic vasodilatador mechanism in human fingers". *Am. J. Physiol.,* 252: 4594-4597, 1987.
- Curry, F.E. "Determinants of capillary permeability: A review mechanisms based of single capillary studies in the frog". *Circ. Res.,* 59(4):367-380, 1986.
- Goldstein, G.W. y Betz, A.L. "La barrera hematoencefálica". *Investigación y ciencia,* 46-55, abril 1986.
- Hall, J.E. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica.* 12ª edición, 2011. Elsevier.
- Haraldsson, B. "Physiological studies of macromolecular transport across capillary walls: Studies of continuous capillaries in rat skeletal musc1e". *Acta Physiol. Scand.,* 128:553, 1986.
- Johnson, J.M. "Non thermorregulatory control of human skin blood flow". *J. Appl. Physiol.,* 61 :1613t622, 1986.
- Martínez-Lemus, L.A. y Laughlin, M.H. "Microcirculation, Lymph, and Edema". En: *Dukes Physiology of domestic animals.* Reece, W.O. (editor). 13ª edición, 2015. Willey Blackwell.
- Mountcastle, V.B. *Medical physiology.* 14ª edición, 1980. C.V. Mosby Co. St. Louis.
- Nagasaka, T.; Hirata, K. y Nunomura, T. "Contribution arteriovenous anastomoses to vasoconstriction induced by local heating of the human finger". *Jap. J. Physiol.,* 37: 425-433, 1987.
- Rushmer, R.F. *Structure and lunction of the cardiovascular system.* 1972. W. B. Saunders Company, Filadelfia.
- Skalak, T.E. y Schmid-Schnbeing, G.W. "The microvasculature in skeletal muscle IV. A model of the capillary network". *Microvascular Res.* 32: 333-347, 1986.
- Swenson, M.J. (ed.). *Dukes' Physiology domestic animals.* 10ª ed., 1984. Comstock. Cornell University Press Ithaca and London.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 27

Presión sanguínea. Pulso arterial, venoso y capilar

Begoña María Escribano Durán

Contenidos:

- **Presión sanguínea: sistólica, diastólica, media y diferencial o de pulso.**
- **Métodos de medida de la presión sanguínea.**
- **Regulación de la presión arterial y sus alteraciones.**
- **Pulso arterial.**
- **Pulso capilar.**
- **Pulso venoso.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PRESIÓN SANGUÍNEA

La presión sanguínea es la fuerza motriz del flujo sanguíneo a través del aparato cardiovascular y es referida normalmente a la presión arterial, ya que es máxima en estas, mientras que en las venas es mínima. Se mide en mm de mercurio (mmHg).

Bernoulli, en los años 80, definió el concepto de presión relacionando tres componentes simples a lo largo del transcurrir de un fluido a través de un tubo estrecho (vaso sanguíneo). Estos eran presión lateral, energía cinética y fuerza gravitacional. El primero de ellos, la presión lateral, es la energía potencial que tiene que ver con el estrechamiento o expansión del vaso sanguíneo; el segundo, la energía cinética, depende de la contracción ventricular que impulsa la sangre a la aorta y arterias pulmonares, y, por último, la fuerza gravitacional, que es mayor en el animal en estación y en las arterias de las patas, mientras que es menor en las arterias craneales.

Que la sangre está a presión y que esta varía en las diferentes partes del sistema circulatorio, se pone de manifiesto por los siguientes hechos:

1) Si se secciona una arteria, fluye la sangre del cabo central a alta presión y a chorros; si se secciona una vena, el flujo del cabo periférico es rápido, pero a baja presión y sin pulsaciones; si se seccionan capilares, la salida de sangre es a baja presión.
2) La sangre fluye del corazón y a través de arterias, capilares y venas, vuelve al corazón. De esto se puede deducir que la sangre está a presión y que hay una caída progresiva de la presión de un punto a otro por todo el aparato circulatorio.
3) Los experimentos demuestran que la sangre está a alta presión en las arterias, moderada en los capilares y baja en las venas.

Presiones sistólica, diastólica, media y diferencial o del pulso

La salida de sangre del ventrículo no es continua y a ello se debe que la presión sanguínea tampoco tenga un valor constante, sino pulsátil, con un valor máximo que corresponde a la presión sistólica (PS) y un valor mínimo que corresponde a la diastólica (PD). Además, existe una presión del pulso o diferencial (PP) que es la diferencia entre ambas presiones (PP = presión sistólica – presión diastólica) y una presión media (PAM = presión arterial media) que es un tercio de la presión del pulso más la presión diastólica (PAM = 1/3PP + PD) (figura 27.1).

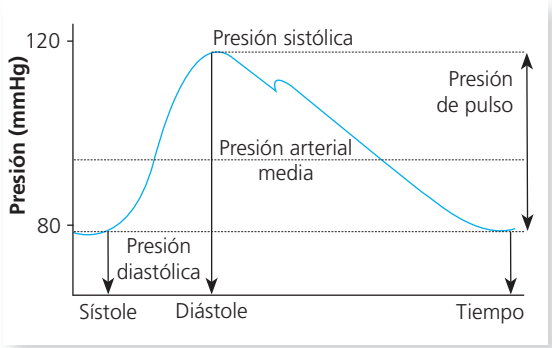


Figura 27.1 Onda de tensión arterial invasiva que representa las presiones sistólica, diastólica, media y diferencial o del pulso en función del tiempo. En el eje de las x aparece reflejada la sístole y la diástole cardíaca.

La presión más alta se localiza en la aorta y va bajando a medida que atraviesa el circuito sistémico. En la terminación de las venas cavas en la aurícula derecha la presión sanguínea es próxima a los 0 mmHg.

Fue Stephen Hales en 1773 el primero que midió la presión sanguínea en los animales, colocando una cánula conectada a un largo tubo de vidrio vertical en la femoral de una yegua y viendo a qué altura llegaba la columna de sangre (8 pies y 3 pulgadas) (2 m y 47 cm). La presión arterial sanguínea puede ser medida por métodos directos o invasivos y por métodos indirectos o no invasivos.

MÉTODOS DE MEDIDA DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA

a) Métodos directos o invasivos: Necesitan de un catéter colocado en la luz del vaso (normalmente un vaso periférico, arteria femoral o metatarsal-dorsal) y conectado a un transductor electrónico que convierte la presión en señal eléctrica. Es importante que el transductor esté colocado alineado horizontalmente con el corazón o habrá de hacerse una corrección matemática debido a la fuerza gravitacional. Este tipo de método da la presión sistólica, diastólica y media del vaso canulado.

También puede ser usado un manómetro de mercurio (manómetro aneroide) pero este método solo proporciona medidas de presión media.

b) Métodos indirectos o no invasivos: En animales a través de ultrasonidos (método Doppler) o a partir de un oscilómetro. En la especie humana se usa un esfigmomanómetro. Este último instrumento está compuesto de un manguito

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

inflable y un manómetro (para medir la presión de un fluido). El manguito es insuflado sobre una arteria superficial (normalmente la radial del brazo) hasta que este ejerce una presión superior a la arterial, lo que detiene el flujo sanguíneo en la porción distal al manguito. Posteriormente se desinfla el manguito de forma gradual. Cuando la sangre comienza a fluir normalmente por debajo del manguito, se oye un sonido (ruido de Korotkoff) y esa presión corresponde a la sistólica. Cuando deja de percibirse el sonido, la arteria deja de estar ocluida y en ese momento se puede leer la presión diastólica. En los animales, el método Doppler es similar al de humana, pero la presión es leída con ultrasonidos en vez de con un manómetro y se trata de la oclusión con un manguito insuflado de aire de una arteria situada en la cola o en un corto segmento del animal, dejando liberado el vaso poco a poco a medida que se desinfla el manguito. Cuando se oye el flujo sanguíneo por primera vez se corresponde con la medida de presión sistólica. En el método oscilométrico, el manguito es insuflado por un dispositivo electrónico que lo desinfla automáticamente, siendo esas pulsaciones de inflado y desinflado del manguito las que transforma el oscilómetro en medidas de presión sistólica y diastólica.

Valores normales

En la siguiente tabla pueden apreciarse las medidas de presión sistólica y diastólica de diferentes especies animales (tabla 27.1):

Tabla 27.1 Presión sistólica y diastólica en diferentes especies animales.

Animales más representativos	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
Hombre	120	80
Caballo	100	60
Vaca	140	95
Oveja	140	90
Cerdo	140	80
Perro	140	80
Gato	140	90
Rata	130	90
Paloma	135	100

Factores que intervienen en la presión sanguínea

Existe una interrelación entre la presión sanguínea, el flujo sanguíneo y la resistencia vascular. Así, por ejemplo, el flujo sanguíneo que atraviesa un vaso depende de la diferencia de presión de la sangre entre los dos extremos del vaso (gradiente de presión) y los impedimentos que encuentra dicho flujo a su paso por el vaso (resistencia vascular). Es la denominada ley de Ohm:

$$F = \Delta P/R$$

donde F = flujo sanguíneo que atraviesa un vaso; ΔP = diferencia de presión entre los dos extremos del vaso y R = resistencia vascular.

Así, la presión arterial media (PAM) en un vaso es proporcional al flujo sanguíneo que atraviesa dicho vaso por la resistencia periférica que se opone al paso de la sangre.

a) Flujo sanguíneo: Cantidad de sangre que atraviesa un punto determinado de la circulación en un tiempo determinado. Se mide en ml/min o L/min. Esta cantidad es de 5000 ml/min en la aorta, y corresponde al volumen/min del ventrículo izquierdo o gasto cardíaco.

Ese flujo puede ser laminar o turbulento. El primero de ellos es un flujo aerodinámico en el que las capas de sangre se mantienen siempre a la misma distancia de la pared del vaso, mientras el turbulento transcurre en todas las direcciones del vaso y se mezcla continuamente en su interior. El flujo turbulento produce una mayor resistencia a su paso que el laminar.

El flujo sanguíneo se mide a partir de dispositivos mecánicos o magnéticos que se aplican al interior del vaso o en la pared del mismo (flujómetro electromagnético y flujómetro ultrasónico Doppler).

b) Resistencia vascular (R): La resistencia no puede calcularse de forma directa, sino a través de la determinación del flujo y de los ΔP entre dos puntos.

La conductancia de la sangre a través de un vaso es la capacidad de conducir la sangre a través del mismo y es igual a:

$$\text{Conductancia} = 1/\text{Resistencia}$$

A su vez, la conductancia es proporcional al diámetro del vaso elevado a la cuarta potencia (d^4) o,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lo que es lo mismo, la $R = 1/d^4$. Eso indica que los cambios de calibre en un vaso (vasodilatación o vasoconstricción) provocan cambios en la conductancia y, por tanto, en la resistencia al flujo sanguíneo.

Alteraciones en la presión sanguínea

Toda alteración del flujo o de la resistencia vascular puede provocar incrementos o decrementos de la presión sanguínea. Así, una presión arterial elevada, denominada hipertensión, puede provocar la ruptura de los vasos más pequeños o de un área débil de una arteria importante, ocasionando desde un leve sangrado a una hemorragia abundante, con consecuencias graves dependiendo de la zona donde se produzca esta.

Por el contrario, una bajada de tensión, hipotensión, significa que la fuerza motriz del flujo sanguíneo es incapaz de superar la oposición creada por la fuerza de la gravedad y en este caso el aporte de oxígeno y nutrientes pueden quedar comprometidos en ciertas áreas.

También se pueden encontrar oscilaciones fisiológicas de la presión con incrementos de la misma en animales entrenados, por vasoconstricción periférica con el frío o por disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos con la edad.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SUS ALTERACIONES

El centro de integración para la regulación de la presión arterial se encuentra en el bulbo raquídeo, que recibe la señal de unos mecanorreceptores sensitivos de estiramiento, denominados barorreceptores, situados en las paredes de las arterias caróticas y aorta. Los barorreceptores carotídeos controlan el flujo de sangre que circula hacia el cerebro, mientras que los aórticos controlan el flujo sanguíneo al resto del organismo. Ambos barorreceptores son receptores de estiramiento tónicamente activos, que generan potenciales de acción de forma continua cuando la presión arterial es normal. Dichos potenciales de acción aumentan si se incrementa la presión y disminuyen en caso contrario. La respuesta generada por los centros bulbares de integración consiste en la modificación del flujo o de la resistencia vascular. Así, la resistencia vascular está bajo control simpático y un aumento de la estimulación produce vasoconstricción, mientras que sobre el corazón un incremento de la actividad simpática produce un aumento de la frecuencia cardíaca e incrementa la contracción del miocardio, mientras que el aumento de la actividad parasimpática reduce la frecuencia cardíaca.

En la regulación de la presión arterial también influyen los quimiorreceptores periféricos, que captan los niveles de oxígeno en sangre en una respuesta integrada con el aparato respiratorio, que puede producir un incremento del flujo sanguíneo, o se puede dar una respuesta integrada con el aparato renal para el mantenimiento del equilibrio hídrico.

También la presión arterial está sujeta a la modulación del hipotálamo y corteza cerebral en situaciones de cambios de temperatura o en las respuestas de lucha o huída.

La resistencia vascular, además de por estimulación simpática, también puede ser modificada por autorregulación miogénica (un exceso de estiramiento de la fibra muscular lisa, ante un aumento de la presión arterial, provoca una respuesta de vasoconstricción que disminuye el flujo sanguíneo en el vaso) o por la acción de ciertas sustancias paracrinas (por ejemplo, el óxido nítrico produce vasodilatación y la serotonina vasoconstricción), hormonas, neurohormonas o neurotransmisores.

PULSO ARTERIAL

La amplitud de las pulsaciones de presión en una arteria se denomina presión del pulso o presión diferencial, tal y como vimos anteriormente, y corresponde a la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. Esta presión del pulso es debida a que al producirse la sístole ventricular, el golpe de sangre que este lanza distiende la aorta y la presión arterial alcanza unos 120 mmHg (presión sistólica), almacenándose en esta no solo un determinado volumen de sangre, sino también una parte de energía potencial debida a la distensión elástica de las paredes del vaso. Durante la diástole, esa energía potencial propulsará la sangre hasta la nueva sístole.

Esta presión del pulso se propaga en la denominada onda del pulso y se extiende desde la aorta a todo el sistema arterial, desapareciendo en condiciones normales en los capilares, por lo que el flujo sanguíneo tisular en estos es continuo, con un carácter pulsátil escaso. Por tanto, el pulso es una onda de expansión y elongación de las paredes arteriales producidas por variaciones de la presión arterial durante el latido cardíaco, debido a que la sangre fluye a través de un sistema de vasos elásticos.

La velocidad con que la onda del pulso recorre la aorta es de 3 a 5 m/s, de 7 a 10 m/s en las ramas arteriales grandes y de 15 a 35 m/s en las pequeñas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

arterias. En general, cuando mayor sea la elasticidad de cada segmento vascular, más lenta será la velocidad de propagación del pulso. Esta velocidad de transmisión del pulso no hay que confundirla con la velocidad con la que avanza la sangre por el vaso, que es de 0,5 m/s en la aorta. Además, la velocidad de la sangre va disminuyendo a medida que lo hace el diámetro, la distensibilidad y el contenido de fibras elásticas de los vasos al ser sustituidos por fibras musculares.

La velocidad promedio de la onda del pulso puede determinarse midiendo la diferencia en el tiempo de aparición de los pulsos; por ejemplo, un pulso central y otro periférico, y midiendo entonces la distancia entre los puntos donde se hizo el registro del pulso.

Forma

La forma de la onda del pulso se estudia con el uso de un instrumento llamado esfigmógrafo. Un registro de pulso arterial puede dividirse en dos partes fundamentales, sistólica y diastólica, que están separadas en la rama descendente por una muesca, que en los pulsos centrales se llama **incisura** y en los pulsos periféricos **muesca dicrótica.**

La incisura señala el cierre de la válvula aórtica y está causada por un brusco aumento en la capacidad de la aorta cuando las válvulas aórticas, después de cerrarse, se abomban algo hacia el ventrículo relajado. Al avanzar se convierte en muesca dicrótica. La rama ascendente de la onda de pulso se llama rama **anacrótica** y la descendente **catacrótica** (figura 27.2).

Figura 27.2 Onda del pulso arterial.

Palpación del pulso

El pulso puede palparse en muchas de las arterias superficiales. Los lugares más adecuados varían según las especie:

- Caballo, asno y mulo: arteria facial externa, en la cara medial de la rama de la mandíbula a nivel de la escotadura vascular, o arteria temporal superficial.
- Bovinos: en las arterias maxilar externa, safena y coxígea media.
- Ovinos, caprinos, cánidos, felinos: en la arteria femoral.
- Suidos: no existe ningún vaso arterial adecuado debido a su revestimiento graso.

En la palpación del pulso se puede recoger la siguiente información:

a) Frecuencia: La frecuencia del pulso coincide con la frecuencia cardíaca. La frecuencia del pulso normal en reposo de las diferentes especies domésticas se puede encontrar en la tabla 27.2:

Tabla 27.2 Frecuencia del pulso en diferentes especies domésticas.

Especies domésticas	Frecuencia del pulso (latidos/minuto)
Caballos	28-40
Potros de 1 a 2 años	40-56
Potros de 6 a 12 meses	48-72
Potros de 3 a 6 meses	64-76
Potros de 14 días	80-90
Potros de 1 a 2 días	100-120
Asno y mulo	42-52
Buey	40-80
Vaca lechera	48-84
Terneros de 2 a 12 meses	80-110
Terneros de 2 a 60 días	100-134
Carnero y cabra	70-80
Añojo	80-100
Cordero	100-120
Cerdo	60-80
Perro	60-120
Razas mayores	66-80
Razas pequeñas	80-120
Gato	110-130
Conejo	120-140

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

b) Ritmo: Hay que distinguir entre pulso regular e irregular.
c) La calidad del pulso: Hay que distinguir un pulso potente (pulso magno) y pulso débil (pulso parvo).

El pulso potente se detecta en la hipertrofia cardíaca por la adaptación del corazón a los requerimientos corporales particulares (corazón entrenado).

El pulso débil se presenta en insuficiencia de miocardio o en estenosis aórtica.

d) La escarpadura del pulso. Se distinguen:
– Pulso rápido desigual, ya que la onda asciende y desciende bruscamente en la insuficiencia aórtica.
– Pulso lento, cuando la onda asciende y desciende lentamente y es característico en las estenosis aórtica y mitral.

e) La tensión:
– Pulso duro: las arterias están tensas y duras, como en la hipertensión.
– Pulso blando: la palpación está reducida, como en la debilidad cardíaca.

PULSO CAPILAR

La intensidad de las pulsaciones va siendo progresivamente menor en las arterias más pequeñas, en las arteriolas y, en especial, en los capilares, donde solo se pueden observar pulsaciones cuando la pulsación aórtica es muy grande o cuando las arteriolas están dilatadas. Ello se conoce como amortiguación de los pulsos de presión y es debido a la resistencia del movimiento de la sangre en los vasos y a la elasticidad de los mismos. El aumento de la resistencia y la elasticidad de los vasos amortiguan la intensidad de la onda del pulso.

PULSO VENOSO

El pulso arterial desaparece generalmente en la periferia de la circulación. Sin embargo, cuando la resistencia periférica es baja, la onda de pulso puede pasar a través de los capilares y aparecer en las venas, constituyendo así un pulso venoso.

De todas formas, el término pulso venoso, tal como se utiliza generalmente, tiene un significado diferente y se refiere a la pulsación de grandes venas próximas al corazón, siendo visible en las yugulares de algunos animales, sobre todo en vacas. El registro gráfico del pulso venoso se llama flebograma y muestra ondas positivas y negativas. La primera de estas ondas es la onda **a** positiva y es debida a la contracción auricular; a continuación hay una onda **x** negativa debida a la relajación auricular; luego aparece otra onda positiva que se llama onda **c** que es atribuida:

a) Al pulso de las arterias carótida y aorta que causan un cambio de presión en las grandes venas.
b) A una onda positiva en la aurícula al comienzo de la sístole ventricular, causada por el abombamiento hacia la aurícula de la válvula A-V cerrada.

Sigue otra onda negativa **x'** causada por el movimiento hacia abajo de la válvula A-V y la consiguiente ampliación de la cavidad auricular cuando se acortan los músculos papilares en la sístole. Aparece luego una tercera onda positiva **v,** debido al llenado gradual de la aurícula durante la sístole ventricular. Esta onda está seguida de una tercera onda negativa **y** causada por una caída en la presión intraauricular, cuando pasa la sangre al ventrículo al abrirse las válvulas A-V (figura 27.3).

De lo expuesto anteriormente se observa que las venas yugulares actúan como una especie de manómetro que muestra los cambios de presión de la aurícula derecha, que los fenómenos de la contracción auricular pueden demostrarse con el pulso venoso o bien que el registro del pulso venoso es igual a los cambios de presión auricular.

Pueden observarse pulsos venosos patológicos (pulso venoso sistólico ventricular positivo) en las estenosis o insuficiencias de la válvula tricúspide porque al contraerse el ventrículo derecho refluye su sangre a la aurícula derecha, y también en las fibrilaciones auriculares y en otras irregularidades.

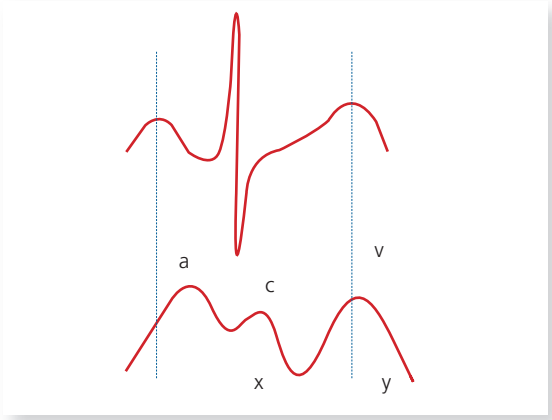


Figura 27.3 Onda del pulso venoso. Onda a: contracción auricular. Onda c: contracción isovolumétrica ventricular. Onda v: llenado auricular. Seno x: relajación muscular. Seno y: apertura válvula A-V.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham, J.G. y Klein, B.G. *Fisiología Veterinaria*. 4ª ed., 2009. Elsevier, Barcelona.
- *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13ª ed., 2015. Wiley Blackwell.
- Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 13ª ed., 2008. Elsevier, Madrid.
- Martín Cuenca, E. *Fundamentos de Fisiología*. 2006. Thomson, Madrid.
- Levy, M.N.; Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Principles of Physiology*. 4ª ed. en español, 2006. Elsevier, Madrid.
- Moyes, C.D. y Schulte, P.M. *Principios de Fisiología Animal*. 2007. Pearson Educación, Madrid.
- Silbernagl, S. y Despopoulos, A. *Fisiología Texto y Atlas*. 7ª ed., 2009. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
- Silverthon, D.U. *Fisiología humana, un enfoque integrado*. 4ª ed., 2007. Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Vivo Rodríguez, R. "Pulso Arterial, venoso y capilar. Presión Sanguínea". En: *Fisiología Veterinaria*. 1995. García Sacristán, A; Castejón Montijano, F.; De La Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D.; Salido Ruiz, G. (editores). Interamericana Mc Graw-Hill, Madrid.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 28

Regulación de la función vascular

Dolores Prieto Ocejo

Contenidos:

- **Control local o intrínseco del flujo sanguíneo. Regulación metabólica. Autorregulación. Regulación paracrina del flujo sanguíneo. Endotelio y función vascular.**
- **Control neurohumoral o extrínseco del flujo sanguíneo.**
- **Control nervioso del flujo sanguíneo. Inervación de los vasos sanguíneos. Reflejo barorreceptor: regulación nerviosa de la presión arterial. Receptores de estiramiento auriculares. Reflejo quimiorreceptor periférico.**
- **Control hormonal del flujo sanguíneo.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los mecanismos de regulación cardiovascular están destinados a garantizar el aporte sanguíneo a los tejidos metabólicamente activos y a incrementar o disminuir las pérdidas de calor mediante la redistribución de la sangre a los distintos territorios corporales. El flujo sanguíneo a un órgano viene determinado por la presión de perfusión y la resistencia vascular del órgano en cuestión. Los ajustes circulatorios para redistribuir el flujo sanguíneo se llevan a cabo mediante cambios en el gasto cardíaco, modificaciones en el calibre de los vasos de resistencia (fundamentalmente arteriolas) y cambios en el reservorio de sangre en los vasos de capacitancia (venas). La regulación del gasto cardíaco se ha considerado previamente en el capítulo 25. En el presente capítulo se tratará la regulación del calibre de los vasos de resistencia y de los vasos de capacitancia para adaptar el flujo sanguíneo a las variaciones en función de la demanda.

Las arteriolas y arterias pequeñas son los vasos sanguíneos que en última instancia regulan el índice de flujo sanguíneo a los diferentes territorios orgánicos y que ofrecen una mayor resistencia al flujo de la sangre bombeada por el corazón a los tejidos. Las paredes de las arterias de resistencia se componen fundamentalmente de músculo liso, cuya contracción (vasoconstricción) o relajación (vasodilatación) permiten las variaciones del calibre vascular. En algunos vasos de resistencia, el músculo liso vascular está parcialmente contraído, lo que explica el **tono vascular**. El músculo liso vascular va a ser en última instancia el efector de los cambios en la resistencia periférica total, el tono arterial y venoso y la distribución del flujo sanguíneo en los diferentes territorios orgánicos.

La circulación periférica se encuentra bajo una regulación doble: central o extrínseca, a través del sistema nervioso, y local o intrínseca, determinada por las condiciones de los tejidos que rodean a los vasos sanguíneos, siendo la contribución relativa de estos dos tipos de mecanismos de control variable en función del territorio orgánico. Los mecanismos de control local predominan en el músculo esquelético en movimiento, así como en órganos críticos como el corazón y el cerebro, en los que se requiere un riego sanguíneo constante para garantizar las necesidades metabólicas y la supervivencia del animal. Los mecanismos de control extrínseco prevalecen sobre los intrínsecos en riñones, órganos abdominales y músculo en reposo, en los que se puede producir una reducción temporal del riego sanguíneo y del metabolismo, con el fin de permitir un mayor aporte de sangre a órganos críticos. La piel es un órgano en el que ambos mecanismos reguladores del flujo sanguíneo tienen gran importancia.

CONTROL LOCAL O INTRÍNSECO DEL FLUJO SANGUÍNEO

Regulación metabólica

El control metabólico del flujo sanguíneo equilibra la actividad metabólica y el aporte de sangre a un tejido, siendo un ejemplo el incremento del riego sanguíneo al músculo durante el ejercicio máximo (tabla 28.1). El aumento de riego tisular en respuesta a un aumento de la tasa metabólica se conoce con el nombre de **hiperemia activa** y se produce en respuesta a cambios químicos. Al aumentar la actividad metabólica, se incrementa el consumo de O_2 y la producción de diferentes metabolitos como el lactato, el K^+, el H^+, el CO_2 y la adenosina, que se acumulan en el tejido intersticial que rodea a los vasos sanguíneos y producen la relajación del músculo liso arteriolar, la vasodilatación y el mayor aporte de sangre al tejido. En ciertos tejidos, estos cambios químicos producen también la relajación de los esfínteres precapilares, lo que permite una mayor entrada de sangre, un incremento de la superficie capilar y un mayor índice de intercambio de metabolitos por difusión entre la sangre y los tejidos. El mismo sistema opera en sentido contrario para reducir el flujo sanguíneo cuando es mayor que el requerido por la actividad metabólica del tejido, ya que esta situación causa la reducción de la concentración intersticial de metabolitos vasodilatadores. De esta forma, el control metabólico del flujo sanguíneo representa un mecanismo de retroalimentación negativo en el cual el acúmulo de productos metabólicos y la falta de O_2 provocan la vasodilatación de los vasos sanguíneos incrementando el riego y el aporte de O_2 y sustratos y retirando los productos de desecho. Una vez iniciada la vasodilatación de las arterias de resistencia por las influencias metabólicas locales, mecanismos endoteliales dependientes del flujo van a permitir propagar la vasodilatación a arterias más grandes, lo que ayuda a promover la distribución del flujo en el caso del músculo en ejercicio.

La **hiperemia reactiva** representa un incremento transitorio y rápido del flujo sanguíneo a un territorio vascular después de la oclusión temporal del flujo arterial al mismo; dicho flujo, tras la liberación de la oclusión, excede al flujo existente antes de la misma. Los mecanismos de control metabólico que explican la hiperemia activa serían también responsables de la hiperemia reactiva, ya que durante la restricción del flujo el metabolismo celular continúa y los productos metabólicos se acumulan, mientras que el O_2 disminuye en el líquido intersticial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 28.1 Regulación local o intrínseca del flujo sanguíneo.

Tipo	Mecanismos-mediadores	Efectos
Regulación metabólica	***Hiperemia activa***	
	↓ pO_2 ↑ pCO_2 ↑ $[K^+]$ ↑ Lactato ↑ [adenosina]	• Relajación del músculo liso arteriolar → vasodilatación → ↓ RV • ↑ flujo sanguíneo
Autorregulación	↑ presión arterial [60–180 mmHg]	
	• *"teoría miogénica"* distensión → ↑ $[Ca^{2+}]$ en MLV	• vasoconstricción → ↑ RV
	• *"teoría metabólica"* ↓ [metabolitos vasodilatadores] ↑ pO_2	• vasoconstricción → ↑ RV → $\frac{\uparrow (Pa - Pv)}{\uparrow RV}$ = flujo sanguíneo constante
Regulación paracrina	***Factores endoteliales***	
	Óxido nítrico (NO) *Prostaciclina (PGI_2)*	↑ [GMPc] → relajación MLV → ↓ RV ↑ [AMPc] → relajación MLV → ↓ RV
	TXA_2 *Endotelina-1 (ET-1)*	Vasoconstricción/agregación plaquetaria Vasoconstricción/proliferación
	Otros mediadores paracrinos	
	Histamina *Bradicinina* *PGE_2, $PGF_2\alpha$*	Vasodilatación arterial/venoconstricción Vasodilatación/ ↑permeabilidad capilar Vasodilatación/vasoconstricción

MLV: músculo liso vascular; Pa: presión arterial; Pv: presión venosa; RV: resistencia vascular.

Autorregulación

En ciertos territorios vasculares, el flujo sanguíneo se ajusta a las demandas metabólicas del tejido, si bien, cuando el metabolismo tisular es estable, los cambios en la presión de perfusión (presión arterial-presión venosa) provocan cambios en la resistencia vascular que tienden a mantener el flujo sanguíneo estable. La autorregulación (figura 28.1) es el mecanismo por el cual el flujo sanguíneo a un órgano se mantiene constante frente a los cambios de la presión arterial, y es característico de órganos como el riñón, el corazón, el cerebro y el músculo esquelético. Existe un intervalo de presiones de perfusión (aproximadamente 60-180 mmHg) denominado **intervalo autorregulador,** en el cual el flujo sanguíneo se mantiene constante ante variaciones de la presión, es decir se autorregula. La autorregulación falla cuando la presión de perfusión es o muy alta o muy baja.

La autorregulación implica mecanismos tanto metabólicos como miogénicos. Si la presión de perfusión a un órgano se reduce, el descenso inicial del flujo sanguíneo conduce a una caída en la presión parcial de O_2 y al acúmulo tisular de metabolitos vasodilatadores. Por el contrario, si la presión de perfusión a un órgano aumenta por encima de sus valores normales, el incremento de la llegada de

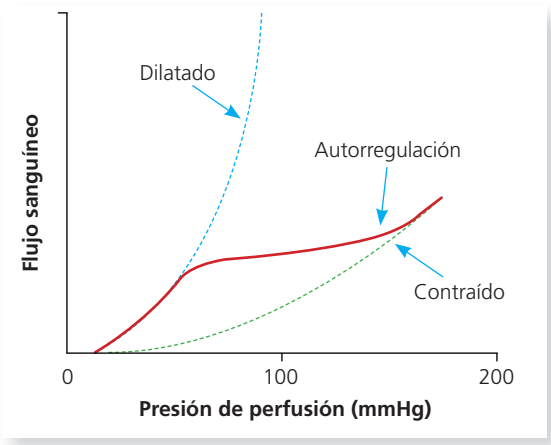


Figura 28.1 Autorregulación del flujo sanguíneo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sangre acelera la retirada de metabolitos vasodilatadores del líquido intersticial y aumenta la tasa de aporte de O_2 al mismo, favoreciendo, por tanto, la vasoconstricción arteriolar y el incremento de la resistencia vascular, lo que hace que el flujo sanguíneo disminuya a sus valores normales a pesar del incremento de la presión de perfusión. La autorregulación se debe en parte a la respuesta intrínseca del músculo liso al estiramiento, lo que se conoce como ***teoría miogénica*** de la autorregulación. El músculo liso vascular se contrae en respuesta al incremento de presión a través del vaso (presión transmural) y se relaja en respuesta al descenso de la presión transmural. El mecanismo de señalización que hace que la distensión de la pared vascular origine contracción es que el estiramiento de las células de músculo liso vascular activa canales de membrana de la familia de canales de potencial de receptor transitorio (TRP), lo cual origina la despolarización del músculo liso, la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L y el incremento de Ca^{2+} intracelular con la subsiguiente contracción vascular.

Regulación paracrina del flujo sanguíneo

Aparte del control metabólico del flujo sanguíneo, debido a los cambios químicos que se producen en el tejido como consecuencia del metabolismo tisular, existen una serie de moléculas señalizadoras que se producen localmente en la cercanía de los vasos sanguíneos y que actúan de forma paracrina modificando la resistencia vascular y el flujo sanguíneo.

Endotelio y función vascular

El endotelio vascular, considerado durante mucho tiempo una capa inerte que tapizaba la cara interna de los vasos sanguíneos, se incluye en la actualidad entre los órganos paracrinos de mayor extensión en el organismo con un papel esencial en la regulación del tono vascular del músculo liso adyacente. Hormonas circulantes, factores paracrinos, las fuerzas de cizallamiento o *shear stress* ejercidas por la sangre en la superficie endotelial y la hipoxia son capaces de estimular la liberación del endotelio de factores tanto vasodilatadores como vasoconstrictores, así como factores de crecimiento (figura 28.2).

El óxido nítrico (NO) es uno de los factores relajantes derivados del endotelio más importante en términos de regulación del flujo sanguíneo en condiciones fisiológicas. EL NO se sintetiza en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina por la acción de la enzima sintasa del NO endotelial (NOSe), una isoforma constitutiva dependiente de calcio. Existe otra NOS constitutiva, la NOS neural

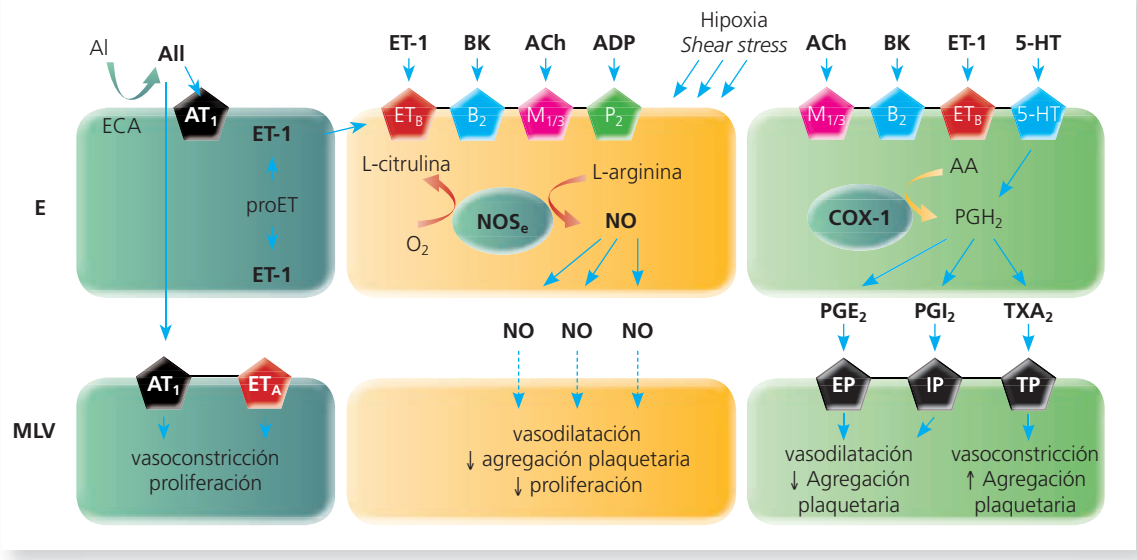


Figura 28.2 Endotelio y función vascular. AA: ácido araquidónico; ACh: acetilcolina; AII: angiotensina II; ADP: adenosín difosfato; AT: receptor de angiotensina; B: receptor de bradicinina; BK: bradicinina; COX: ciclooxigenasa; E: endotelio; ECA: enzima conversora de angiotensina; EP: receptor de prostaglandina E2; ET-1: endotelina-1; 5-HT: serotonina; IP: receptor de prostaciclina; M: receptor muscarínico; MLV: músculo liso vascular; NO: óxido nítrico; NOSe: síntasa del NO endotelial; P: receptor purinérgico; PGE2: prostaglandina E2; PGH2: prostaglandina H2; PGI2: prostaciclina; TP: receptor de tromboxano A2; TXA2: tromboxano A2.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(NOSn), presente en tejido nervioso y una isoforma inducible (NOSi) no dependiente de calcio, identificada en macrófagos y células del sistema inmune e inducida en el curso de la inflamación. El NO formado en las células endoteliales difunde a las células del músculo liso adyacente, donde activa la enzima guanilato ciclasa soluble, incrementando los niveles intracelulares de GMPc, lo que conduce a la relajación del músculo liso vascular. La inhibición farmacológica de la NOS produce vasoconstricción e incremento del tono en la mayoría de los lechos vasculares, lo que indica que el NO liberado basalmente actúa en condiciones fisiológicas inhibiendo el tono vascular.

El NO está implicado en lo que se conoce como *vasodilatación dependiente de flujo*, en la cual el incremento de flujo sanguíneo a un tejido favorece mediante la acción del *shear stress* sobre las células endoteliales la liberación de NO y la vasodilatación, lo que permite incrementar el aporte de sangre cuando incrementa el metabolismo tisular. El NO es liberado también en respuesta a ciertos mediadores paracrinos, actuando sobre receptores endoteliales, como la acetilcolina, la bradicinina, la histamina y péptidos como la sustancia P.

La **prostaciclina (PGI_2)** se forma a partir de ácido araquidónico por la acción de la ciclooxigenasa (COX) en las células endoteliales y es un potente vasodilatador que actúa además como inhibidor de la agregación plaquetaria. Existen dos isoformas de la COX: COX-1, constitutiva y localizada en el endotelio vascular, y COX-2, enzima mayoritariamente inducible tanto en endotelio como en el músculo liso vascular en el curso de la inflamación. La síntesis de PGI_2 es estimulada por la adenosina y el NO, participando por tanto de forma indirecta en la vasodilatación inducida por otros agentes. La PGI_2 produce relajación mediante la activación de la enzima adenilato ciclasa e incremento de los niveles de AMPc en el músculo liso vascular.

El **tromboxano A_2 (TXA_2)** es un eicosanoide formado en las plaquetas y en el endotelio vascular por la acción de la COX, que actúa como vasoconstrictor y como promotor de la agregación plaquetaria. El equilibrio entre las acciones del tromboxano A_2 y la PGI_2 favorece la agregación plaquetaria localizada y la formación subsiguiente del coágulo, al tiempo que previene la extensión excesiva del coágulo y preserva el flujo sanguíneo alrededor de este.

La **endotelina-1 (ET-1)** es un potente vasoconstrictor que se sintetiza en las células endoteliales a partir de un propéptido de 39 aminoácidos por la acción de la enzima convertidora de endotelina (ECE). La ET-1 se libera en pequeñas cantidades a sangre pero en su mayoría actúa localmente de forma paracrina, a través de receptores ET_A acoplados a proteínas Gq en el músculo liso vascular donde media una acción vasoconstrictora potente y sostenida, y a través de receptores ET_B relajantes localizados principalmente en el endotelio y acoplados a la síntesis de PGI_2 y NO, lo que representa un mecanismo de retroalimentación para contrarrestar el poderoso efecto vasoconstrictor mediado por el receptor ET_A. La ET-1 tiene también acciones vasculares proliferativas y pro-inflamatorias. La formación y liberación de ET-1 está estimulada por la AII, ADH, trombina, citocinas, especies reactivas de O_2 y por las fuerzas de cizallamiento actuando sobre el endotelio vascular. Su liberación es inhibida por el NO, la PGI_2 y el péptido natriurético auricular.

Otros factores paracrinos

Además de los factores endoteliales, existen factores tisulares no vinculados al metabolismo e implicados en la regulación local del flujo sanguíneo. Incluyen la histamina, la serotonina (5-HT) liberada por las plaquetas y eicosanoides derivados del metabolismo del ácido araquidónico. La **histamina** es liberada por los mastocitos en respuesta al daño tisular, en el curso de procesos inflamatorios y reacciones alérgicas causa vasodilatación arteriolar y constricción venosa en algunos lechos vasculares, a través de receptores vasculares H_1 y H_2.

Las **cininas** incluyen el nonapéptido **bradicinina** y el decapétido lisilbradicina o calidina. Son péptidos con acciones vasodilatadoras que se forman a partir de una proteína precursora, el cininógeno, por la acción de la enzima kalicreína. La calidina se forma por acción de la aminopeptidasa sobre la bradicinina, y ambos péptidos se metabolizan a fragmentos inactivos por acción de las cininasas I y II. Esta última es una dipeptidil carboxipeptidasa y la misma enzima que la ECA (enzima convertidora de angiotensina) que transforma la AI en AII. Por ello, los fármacos que inhiben la ECA no solo disminuyen los niveles de AII, sino que también incrementan los niveles de bradicinina, a lo que se atribuye parte de su acción vasodilatadora. Las acciones de las cininas son similares a las de la histamina, actúan predominantemente de forma paracrina, aunque también pueden encontrarse en cantidades pequeñas en la circulación. La bradicinina es un potente vasodilatador y reduce la presión arterial, relajando el músculo liso vascular mediante la liberación de NO y PGI_2 del endotelio. También incrementa la permeabilidad vascular y promueve la infiltración leucocitaria en el curso de la inflamación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Algunos metabolitos del ácido araquidónico sintetizados en el músculo liso vascular como la prostaglandina E_2 pueden actuar como vasodilatadores, y otros como la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y los leucotrienos son generalmente vasoconstrictores.

CONTROL NEUROHUMORAL O EXTRÍNSECO DEL FLUJO SANGUÍNEO

Los nervios autónomos y las hormonas son mecanismos importantes de regulación de la función cardíaca y vascular, y su actividad está controlada por sensores que monitorizan la presión arterial (**barorreceptores**), el volumen sanguíneo (**receptores de volumen**), los cambios químicos en la sangre (**quimiorreceptores**) y la osmolaridad del plasma (**osmorreceptores**). Estos receptores sensoriales trabajan de forma coordinada con los mecanismos neurohumorales para que la presión arterial sea suficiente para asegurar la perfusión a los órganos. Los mecanismos de control extrínseco o neurohumoral predominan sobre los mecanismos de control local del flujo sanguíneo en órganos *"no críticos"*, como riñones y órganos esplácnicos y en la musculatura esquelética. Dichos órganos pueden soportar reducciones temporales del flujo sanguíneo en situaciones en que se requiere un aporte sanguíneo extra a órganos vitales como cerebro y corazón.

CONTROL NERVIOSO DEL FLUJO SANGUÍNEO

La regulación nerviosa autónoma de la función vascular se lleva a cabo por el sistema nervioso central, con centros de control localizados en el **bulbo raquídeo** del tronco del encéfalo, en el hipotálamo y en regiones corticales. Dichos centros reciben retroalimentación de los receptores sensoriales periféricos localizados en los vasos sanguíneos, como son barorreceptores y quimiorreceptores.

- En el **bulbo raquídeo** se encuentran los cuerpos celulares de nervios eferentes parasimpáticos (vagales) y nervios simpáticos que controlan la actividad del corazón y el calibre de los vasos sanguíneos. Las neuronas que se localizan cerca de la superficie pial del bulbo, en el área **rostral ventrolateral (RVLB)**, constituyen la principal fuente de señales excitadoras de los nervios simpáticos que controlan el calibre de los vasos sanguíneos, y esta región se denomina área vasomotora. Dichas neuronas tienen una descarga basal espontánea de potenciales de acción que origina una estimulación tónica de los vasos sanguíneos y del corazón. El incremento de las señales nerviosas que parten de estas neuronas por los nervios simpáticos produce vasoconstricción arterial e incrementa el volumen latido y la frecuencia cardiaca, incrementando así la presión arterial. La actividad de las neuronas del área RVLB se encuentra regulada por las aferencias procedentes de barorreceptores y quimiorreceptores arteriales, y por haces descendentes procedentes de la corteza con relevo en el hipotálamo. Los axones de las neuronas simpáticas del área vasomotora se proyectan y sinaptan en neuronas de la columna intermediolateral (IML) de la médula espinal (T1-L2), de donde parten neuronas preganglionares que sinaptan en ganglios de la cadena paravertebral simpática. De aquí, las fibras postaganglionares simpáticas se proyectan al corazón y a los órganos para inervar arterias y venas, y a la médula adrenal. La activación simpática incrementa la actividad cardíaca y produce vasoconstricción de vasos de resistencia y capacitancia, incrementando la resistencia vascular (y la presión arterial) y disminuyendo la capacitancia venosa (con incremento de la presión venosa).

  Las estructuras de control cardiovascular en el bulbo raquídeo reciben aferentes de los sensores periféricos y también del cerebro. Las fibras aferentes de los barorreceptores, quimioceptores y receptores de estiramiento pulmonares llegan a los **núcleos del tracto solitario** (**NTS**) del bulbo. Desde aquí se proyectan interneuronas inhibidoras a las regiones del bulbo, donde se encuentran los cuerpos celulares de los nervios simpáticos (área RVLB) e interneuronas excitadoras que se proyectan a los cuerpos celulares de los nervios parasimpáticos (vagales). Por tanto, el incremento de la actividad neuronal de los NTS incrementa la actividad eferente parasimpática o vagal e inhibe la actividad eferente simpática.
- El hipotálamo y en concreto los núcleos **paraventricular** y **dorsal medial** juegan un papel integrador modulando la actividad de los centros bulbares, por ejemplo durante ejercicio o cuando se requiere ajustar el flujo sanguíneo a la piel para regular la temperatura corporal.
- Los centros de control superior, que incluyen la **corteza** y **estructuras límbicas y del mesencéfalo**, conectan con el hipotálamo y el bulbo y pueden alterar la función cardiovascular en situaciones de estrés emocional, causadas, por ejemplo, por el miedo y la ansiedad.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Serían responsables también del incremento de la presión arterial (y taquicardia) que producen las emociones como la excitación sexual y la ira.

Inervación de los vasos sanguíneos

La mayoría de los vasos sanguíneos están inervados por fibras noradrenérgicas de la división simpática del sistema nervioso autónomo que median vasoconstricción (figura 28.3). Además de su inervación vasoconstrictora, los vasos de resistencia de la musculatura esquelética están inervados por fibras colinérgicas vasodilatadoras que viajan por los nervios simpáticos, que constituyen el **sistema simpático colinérgico vasodilatador**, inactivo durante el reposo pero activado en situaciones de estrés o ejercicio.

Aunque las arteriolas y otros vasos de resistencia son los más densamente inervados, todos los vasos sanguíneos excepto capilares y vénulas reciben fibras nerviosas de la división simpática del SNA, y en el caso de las arterias de resistencia esta inervación regula el flujo sanguíneo a los tejidos y la presión arterial. La inervación simpática vasoconstrictora de los vasos de capacitancia regula el volumen de sangre almacenado en las venas. Los estímulos que activan la venoconstricción estimulan también la contracción arteriolar, y el descenso resultante de la capacidad venosa aumenta el retorno venoso y desplaza la sangre a la parte arterial de la circulación.

La noradrenalina liberada de los nervios simpáticos de los vasos sanguíneos se une preferentemente a receptores adrenérgicos-α_1 postsinápticos que originan vasoconstricción. En arterias pequeñas, arteriolas y venas, la noradrenalina también puede activar receptores adrenérgicos-α_2 postsinápticos y originar vasoconstricción. Pueden existir, además, receptores adrenérgicos-α_2 presinápticos en las propias terminaciones nerviosas simpáticas perivasculares, cuya activación actuaría como un mecanismo de retroalimentación negativo inhibiendo la liberación de noradrenalina. Algunos vasos sanguíneos, como son las arteriolas de la circulación coronaria y del músculo esquelético, poseen también receptores adrenérgicos-β_2 postsinápticos, cuya activación por la noradrenalina y, de forma más importante, por la adrenalina circulante, causa vasodilatación. Estos receptores adrenérgicos-β_2, sin embargo, no están inervados ni se activan por la noradrenalina de las terminaciones simpáticas perivasculares, sino por las catecolaminas circulantes liberadas de la médula adrenal.

Los vasos sanguíneos tienen un **tono basal simpático** vasoconstrictor que se pone de manifiesto por la vasodilatación que se produce tras la simpatectomía. Uno de los factores extrínsecos que regula el nivel de vasoconstricción/vasodilatación es el índice de actividad de los impulsos nerviosos que viaja por los nervios simpáticos procedentes del área RVLM.

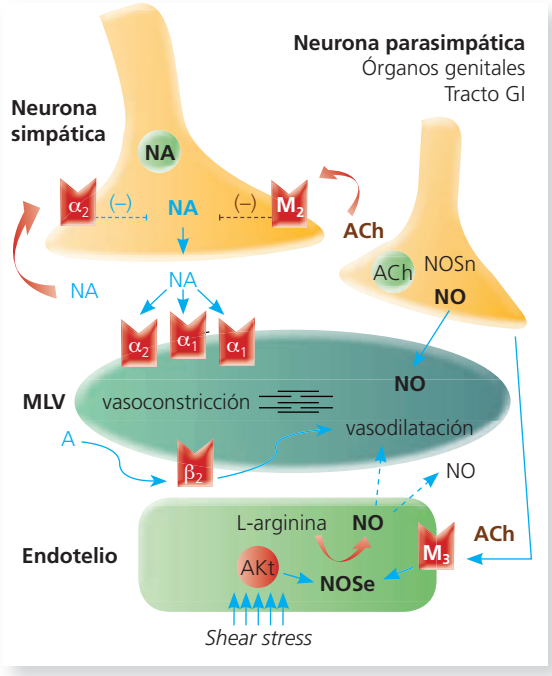


Figura 28.3 Inervación de los vasos sanguíneos. A: adrenalina; ACh: acetilcolina; α: receptor adrenérgico-α; β: receptor adrenérgico β; GI: gastrointestinal; M: receptor muscarínico; NA: noradrenalina; NO: óxido nítrico; NOSe: síntasa del NO endotelial; NOSn: sintasa del NO neural; MLV: músculo liso vascular; *shear stress:* fuerzas de cizallamiento.

A pesar de que la inervación simpática vasoconstrictora controla mayoritariamente el músculo liso y el calibre de los vasos sanguíneos, las arterias de los órganos genitales, el tejido eréctil de los cuerpos cavernosos peneanos y el útero, los vasos sanguíneos de la piel y de las glándulas salivares están también controlados por nervios parasimpáticos. Las fibras nerviosas eferentes parasimpáticas que inervan los vasos sanguíneos causan vasodilatación directa o indirectamente. En las arterias que irrigan el tejido eréctil peneano, la activación parasimpática libera principalmente NO que actúa como vasodilatador potente relajando el músculo liso arterial y es responsable de la fase inicial de la erección. El incremento posterior del flujo sanguíneo arterial y el *shear stress* sobre las células endoteliales estimulan la NOSe y la posterior liberación de NO del endotelio, que permite la fase sostenida de la erección. El NO procedente de los nervios es también un vasodilatador de las arterias cerebrales. La acetilcolina

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

liberada de las terminaciones parasimpáticas actúa sobre receptores muscarínicos M_1 y M_3, localizados en el endotelio vascular acoplados a la liberación de NO que relaja el músculo liso, y sobre receptores presinápticos M_2, que inhiben la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos, reduciendo así el tono vasoconstrictor simpático. No obstante, los nervios parasimpáticos actúan principalmente regulando el flujo sanguíneo en órganos específicos y en ningún caso regulan la resistencia vascular sistémica ni la presión arterial.

Reflejo barorreceptor: regulación nerviosa de la presión arterial

Los barorreceptores son receptores de estiramiento que se localizan en la pared del corazón y de los vasos sanguíneos (figura 28.4). Los barorreceptores del **seno carotídeo** y del **cayado aórtico** controlan la circulación arterial. El seno carotídeo es una pequeña dilatación de la arteria carótida interna justo antes de su bifurcación, donde se ubican los barorreceptores. Se trata de terminaciones nerviosas sensoriales localizadas en la adventicia vascular, que se proyectan en fibras nerviosas aferentes que viajan como ramas del nervio glosofaríngeo (**nervio del seno carotídeo**) en el caso de los barorreceptores del seno carotídeo, y en fibras que forman una rama del nervio vago (**nervio depresor aórtico**) en el caso de los barorreceptores del cayado aórtico.

Los barorreceptores se estimulan por distención de las paredes arteriales en las cuales se localizan cuando se eleva la presión arterial, lo que

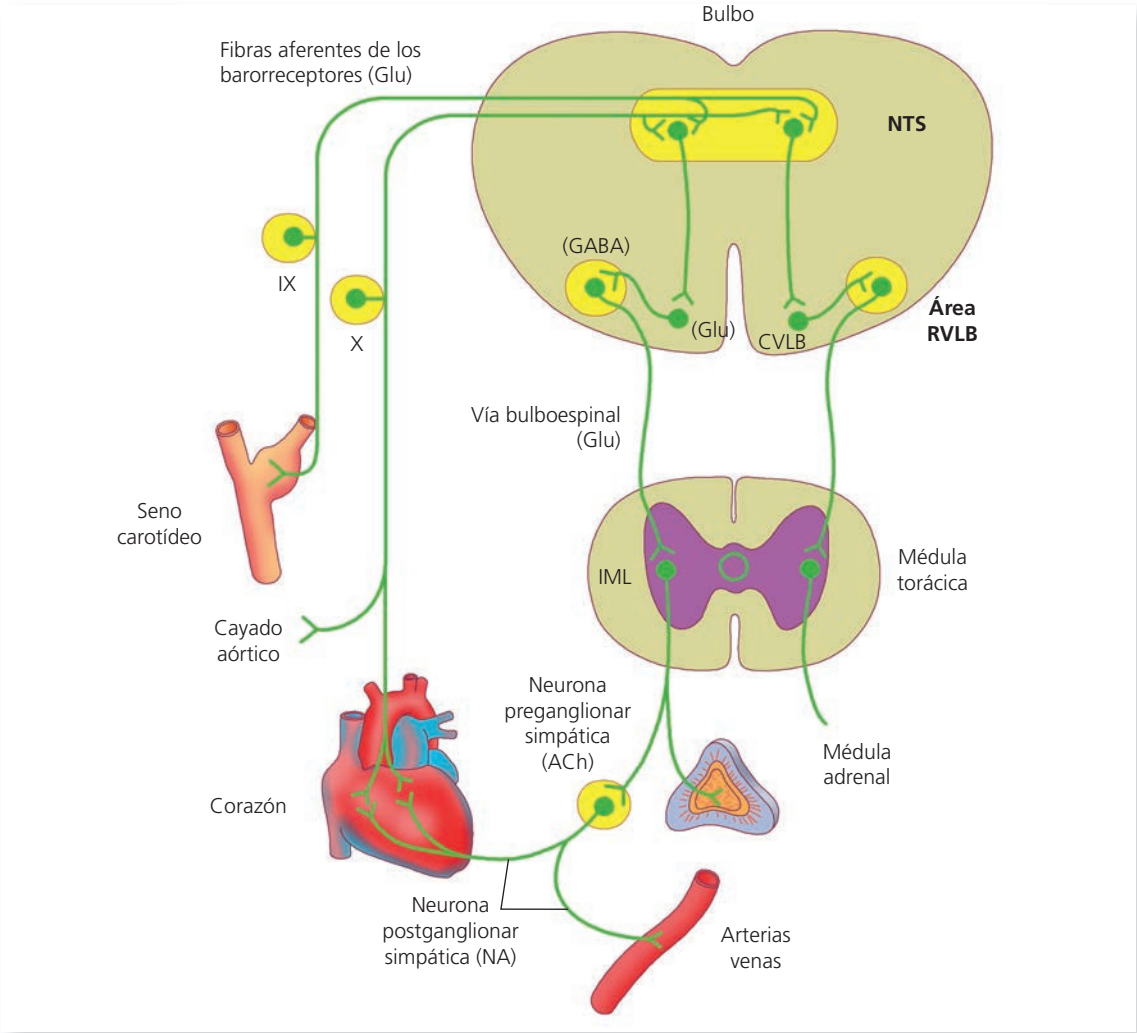


Figura 28.4 Reflejo barorreceptor: vías nerviosas. ACh: acetilcolina; CVLB: área caudal ventrolateral del bulbo. Glu: glutamato; IML: columna intermedio lateral de la médula; NA: noradrenalina; NTS: núcleos del tracto solitario; Área RVLB: área rostral ventrolateral del bulbo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

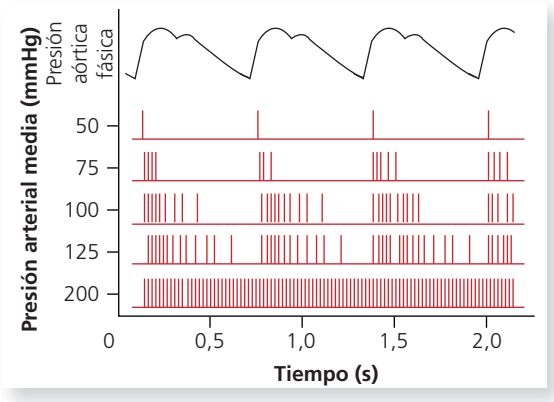


Figura 28.5 Relación entre la presión pulsátil en la aorta y la descarga de una fibra nerviosa aferente del seno carotídeo a diferentes niveles de presión arterial media.

incrementa la frecuencia de descarga de potenciales de acción que viajan por las fibras aferentes de los nervios glosofaríngeo y vago que van al bulbo raquídeo. La mayoría de ellas termina en los NTS, donde se libera el glutamato como neurotransmisor excitador. Las proyecciones excitadoras glutamaérgicas se extienden desde los NTS a la parte caudal ventrolateral del bulbo (CVLB), donde a su vez se estimulan neuronas inhibidoras que secretan GABA y que se proyectan al área RVLB. Se inhibe por tanto la descarga de las neuronas simpáticas del área vasomotora, lo que provoca vasodilatación arterial y venodilatación. Las neuronas excitadoras glutamaérgicas del NTS también se proyectan a neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal, provocando bradicardia y descenso del gasto cardíaco, lo que junto con la vasodilatación provoca un una caída de la presión arterial.

Los barorreceptores son más sensibles a la presión pulsátil que a la presión constante. Un descenso en la presión de pulso sin cambio en la presión media reduce la velocidad de descarga de los barorreceptores, dando lugar a un aumento de la presión sanguínea y taquicardia (figura 28.5). Con cifras normales de presión arterial (presión media cercana a 100 mmHg), durante la sístole aparece una salva de potenciales de acción en una fibra del barorreceptor, pero hay pocos potenciales durante la diástole temprana. Con presiones menores, este cambio es si cabe más marcado, con actividad solo durante la sístole, y se reduce de manera considerable la velocidad de activación. El umbral para producir activación en el nervio del seno carotídeo es de 50 mmHg y la actividad máxima con 200 mmHg. Los receptores del cayado aórtico funcionan de forma similar a los del seno carotídeo, sin embargo, las presiones umbral de descarga son mayores y son menos sensibles que los receptores del seno carotídeo, funcionando por tanto como barorreceptores secundarios.

Los barorreceptores del lado arterial de la circulación, sus conexiones aferentes con las áreas cardiovasculares bulbares y las vías eferentes de estas áreas constituyen un mecanismo de retroalimentación refleja que estabiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, lo que representa un mecanismo importante de control de la presión arterial a corto plazo. Cualquier caída de la presión sanguínea sistémica disminuye la descarga inhibidora de los nervios amortiguadores con un incremento compensador de la presión sanguínea. Cualquier aumento de la presión induce dilatación de las arteriolas y reduce el gasto cardíaco hasta que la presión sanguínea regresa a sus niveles previos.

Receptores de estiramiento auriculares

El reflejo del receptor de estiramiento auricular se produce por activación de receptores sensoriales localizados en las aurículas, y contribuye a la regulación nerviosa refleja de la volemia. Los receptores auriculares de estiramiento son terminaciones sensoriales especializadas, localizadas en la pared de las aurículas, que se activan por dilatación cuando estas se llenan de sangre, por lo que se denominan también receptores de volumen. Existen dos tipos de receptores auriculares: **tipo A**, que emiten descargas sobre todo durante la sístole auricular, y **tipo B**, que emiten descargas principalmente al final del llenado auricular. La descarga de potenciales de acción de los barorreceptores B aumenta cuando incrementa el retorno venoso y el llenado auricular, y disminuye con la respiración con presión positiva. Los ajustes circulatorios reflejos iniciados por el aumento en la descarga de la mayoría de estos receptores, incluyen vasodilatación y reducción súbita de la presión arterial, si bien la frecuencia cardíaca incrementa.

Los receptores de estiramiento auricular son muy sensibles a las variaciones de volumen de sangre en las aurículas y, de forma indirecta, de la volemia total. Un descenso en la volemia total de un animal, por ejemplo en el caso de una hemorragia, provoca un descenso en la cantidad de sangre en las venas mayores y en las aurículas, lo que reduce la descarga de potenciales de acción de estos receptores. La respuesta nerviosa refleja a este descenso de la actividad aferente es un incremento de la actividad eferente simpática al corazón y a los vasos sanguíneos, y una depresión

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de la actividad parasimpática al corazón. El reflejo del estiramiento auricular funciona de forma sinérgica con el reflejo barorreceptor, y un descenso de la presión como consecuencia de un descenso de la volemia va a conducir a las mismas respuestas para restaurar la volemia y la presión arterial, es decir, un incremento de la contractilidad y frecuencia cardíaca y una vasoconstricción arteriolar en órganos no vitales.

Reflejo quimiorreceptor periférico

Los quimiorreceptores arteriales periféricos son receptores sensoriales localizados en los cuerpos aórtico y carotídeo que tienen índices muy altos de flujo sanguíneo. Estos receptores se activan como consecuencia del descenso de la presión parcial de O_2 (pO_2), pero también responden a incrementos de la presión parcial de CO_2 (pCO_2) y del pH. Los quimiorreceptores ejercen sus efectos principales en la respiración, pero su activación también provoca vasoconstricción y efectos variables en la frecuencia cardíaca, dependientes de la respiración. Una hemorragia que genera hipotensión estimula los quimiorreceptores periféricos por descenso del flujo sanguíneo a los mismos y la subsiguiente hipoxia. La descarga de PA de acción que se produce en los quimiorreceptores contribuye a la generación de las **ondas de Meyer**, oscilaciones lentas y regulares de la presión arterial, que se producen debido a que la hipoxia estimula los quimiorreceptores con el subsiguiente incremento de la presión arterial y la mejora del flujo sanguíneo a los receptores.

CONTROL HORMONAL DEL FLUJO SANGUÍNEO

Aparte del control nervioso autónomo, la función vascular está regulada por diversos factores circulantes o humorales, que pueden influenciar directamente el corazón y los vasos sanguíneos o bien afectar de forma indirecta la función cardiovascular a través de cambios en el volumen sanguíneo. Entre los factores humorales cabe destacar vasoconstrictores como las catecolaminas circulantes, la angiotensina II (AII) del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) y la vasopresina u hormona antidiurética (ADH), y vasodilatadores como el péptido natriurético auricular (PNA) y las cininas (tabla 28.2).

Catecolaminas circulantes

Las catecolaminas circulantes se liberan fundamentalmente de la medula adrenal (80 % adrenalina, 20 % noradrenalina) cuando se activan los nervios simpáticos que inervan la médula, en situaciones de estrés como el ejercicio, fallo cardíaco, pérdida de volumen sanguíneo, estrés emocional, excitación o dolor. Normalmente, la noradrenalina liberada por terminaciones nerviosas simpáticas que inervan los vasos sanguíneos es recaptada por los nervios y metabolizada, aunque una pequeña cantidad puede ser liberada al torrente circulatorio. En situaciones de altos niveles de activación simpática, esta cantidad puede incrementar dramáticamente.

Tabla 28.2 Regulación hormonal de la función vascular.

Hormona	Mecanismos	Efectos
Catecolaminas circulantes (adrenalina, noradrenalina)	Receptores adrenérgicos-β_2 en arterias/arteriolas	• vasodilatación → ↓ RV → ↑ flujo sanguíneo
↑ ↑ [adrenalina]	Receptores adrenérgicos-α_1 en arterias/arteriolas	• vasoconstricción → ↑RV → ↑ presión arterial
Angiotensina II (AII) (renina-AII-aldosterona)	Receptores AT_1 arterias/arteriolas Receptores AT_1 terminaciones simpáticas/ área RVLB	• vasoconstricción → ↑RV → • vasoconstricción → ↑RV → ↑ presión arterial
Péptido natriurético auricular (PNA)	Receptores arterias/arteriolas Receptores en área RVLB	• ↑ [GMPc] → relajación MLV → vasodilatación → ↓ RV • ↓ vasoconstricción simpática → ↓ presión arterial
Vasopresina-ADH	Receptores V_1 arterias/arteriolas	• vasoconstricción → ↑RV → ↑ presión arterial

ADH: hormona antidiurética; Área RVLB: área rostral ventrolateral bulbo; MLV: músculo liso vascular; RV: resistencia vascular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las acciones cardiovasculares de la adrenalina circulante dependen de sus niveles en sangre, así como de su afinidad por los distintos receptores adrenérgicos. La adrenalina tiene mucho más afinidad por los receptores adrenérgicos β que por los α, lo que explica que a bajas concentraciones plasmáticas se une preferentemente a receptores adrenérgicos β. A niveles circulantes moderados, la adrenalina se une a receptores adrenérgicos β_2 en arterias pequeñas y arteriolas, principalmente del músculo esquelético donde origina vasodilatación y descenso de la resistencia vascular. La adrenalina también activa receptores adrenérgicos β_2 en las arteriolas coronarias, originando vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo coronario y receptores adrenérgicos β_1 en el corazón, incrementando la frecuencia y la contractilidad cardíaca. El efecto neto sobre la presión arterial media es leve. A concentraciones plasmáticas altas, la adrenalina continuará estimulando la actividad cardíaca, pero además producirá vasoconstricción mediada por receptores adrenérgicos α, lo que conduce a un incremento de la presión arterial. Sin embargo, a concentraciones muy elevadas de adrenalina circulante, la resistencia vascular no incrementa muy por encima de los niveles normales, e incluso se reduce, debido a que la acción vasoconstrictora de la adrenalina a través receptores adrenérgicos α es atenuada por su acción vasodilatadora mediada por receptores adrenérgicos β_2.

La noradrenalina circulante se une preferentemente a receptores adrenérgicos α_1 en los vasos sanguíneos y receptores adrenérgicos β_1 en el corazón, produciendo un incremento de la presión arterial media (vasoconstricción sistémica) y de la presión de pulso (debido al incremento del volumen latido), y un descenso paradójico de la frecuencia cardíaca tras un incremento inicial de la misma.

Angiotensina II

El sistema renina-angiotensina II (AII)-aldosterona juega un papel esencial en la regulación del volumen sanguíneo, la función vascular y cardíaca y la presión arterial. La AII es un potente vasoconstrictor que se forma por la acción de la renina liberada de las células yuxtaglomerulares del riñón a la circulación ante descensos de la presión arterial y de la presión de perfusión renal, por estimulación simpática vía receptores adrenérgicos β_1 y por descenso en los niveles de sodio en el túbulo distal. La renina actúa sobre el angiotensinógeno hepático circulante para producir inicialmente angiotensina I. El endotelio vascular, en particular el de los pulmones, posee la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que forma el octapéptido AII a partir de la AI. Existen sistemas renina-angiotensina en diferentes órganos, incluyendo la pared vascular. La AII actúa a través de receptores AT_1 en las arterias de resistencia, provocando vasoconstricción arteriolar e incremento de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial. Además, incrementa la actividad adrenérgica simpática, facilitando la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas e incrementando la actividad eferente simpática a través de receptores AT_1 en el área rostral ventrolateral del bulbo. Puede, además, estimular el centro de la sed y la liberación de aldosterona de la corteza adrenal y ADH de la neurohipófisis, acciones encaminadas a incrementar el volumen sanguíneo, y con todo ello la presión arterial.

Vasopresina (hormona antidiurética, ADH)

La vasopresina o ADH es un nonapétido liberado por la neurohipófisis que tiene dos lugares de actuación principales: el riñón y los vasos sanguíneos. La acción fisiológica más importante de la ADH es incrementar la reabsorción de agua por el riñón, aumentando la permeabilidad del túbulo colector al actuar sobre receptores V_2 renales. La propiedad antidiurética de la ADH incrementa el volumen sanguíneo y la presión arterial. La ADH también produce vasoconstricción al actuar sobre receptores V_1. Sin embargo, a concentraciones fisiológicas en sangre la ADH está por debajo de su rango vasoactivo, y es durante el shock hipovolémico severo cuando la liberación de ADH es muy alta y la hormona contribuye con su acción vasoconstrictora al incremento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Péptido natriurético auricular (PNA)

El PNA es un péptido de 29 aminoácidos perteneciente a una familia de péptidos natriuréticos, que participan en la regulación vascular e incluyen el PNA secretado por el corazón, el péptido natriurético cerebral y el pétido natriurético tipo C. Los dos primeros se liberan a la circulación en respuesta a la hipervolemia, mientras que el tipo C tiene una acción paracrina. El PNA está involucrado en la regulación a largo plazo del balance de sodio y de agua, el volumen sanguíneo y la presión arterial. La mayoría de sus acciones se oponen a las de la AII y, por tanto, representa un sistema contrarregulador desde el punto de vista funcional del sistema renina-AII-aldosterona.

El PNA es liberado de los miocitos auriculares en respuesta a la distensión auricular (en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

condiciones de hipervolemia), la estimulación por AII y por endotelina y la estimulación simpática mediada por receptores adrenérgicos-β. El PNA disminuye la liberación de aldosterona, incrementa la filtración glomerular, produce natriuresis y diuresis y disminuye la liberación de renina y con ello de AII. Todas estas acciones reducen el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y la presión arterial. La elevación de la concentración plasmática del PNA, sin embargo, reducen la presión arterial fundamentalmente reduciendo la resistencia vascular sistémica. El PNA relaja el músculo liso vascular, activando la enzima guanilato ciclasa e incrementando los niveles de GMPc, y también disminuye el tono vascular simpático, actuando en los centros vasomotores de control central e inhibiendo la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Klabunde, E.E. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2ª ed., 2012. Wolters Klover Lipincott Williams Wilkins.
- Garret, K.E.; Barman, S.M.; Boitano, S. y Bruce, H. *Ganong Fisiología médica*. 24ª ed., 2014. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Koeppen, B.M.; Stanton, B.A.; Berne, R.M. y Levy, M.N. *Fisiología*. 6ª ed., 2009. Editorial Elsevier España S.L., Barcelona, España.
- Prieto, D. "Non-adrenergic non-cholinergic neural control of small arteries". En: *Recent Research Developments in Physiology*, 2003. Ed. Research Signpost, Kerala, India, Vol. 1, pp. 39-66. ISBN 81-7736-199-6.
- Sánchez, A.; Martínez, P.; Muñoz, M.; Benedito, S.; García-Sacristán, A.; Hernández, M. y Prieto, D. "Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin resistant obese rats: role of ETA and ETB receptors". *British Journal of Pharmacology.* 171(24): 5682-95, 2014.
- Simonsen, U.; Prieto, D.; Sáenz De Tejada, I. y García-Sacristán, A. "Involvement of nitric oxide in the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: role of charybdotoxin-sensitive K^+-channels". *British Journal of Pharmacology.* 116: 2582-2590, 1995.
- Simonsen, U.; García-Sacristán, A. y Prieto, D. "Penile arteries and erection". *Journal of Vascular Research*. 39: 283-303, 2002.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 29

Circulación por áreas especiales

Begoña María Escribano Durán

Contenidos:

- **Circulación pulmonar y su regulación.**
- **Circulación bronquial y su regulación.**
- **Circulación encefálica y su regulación.**
- **Circulación coronaria y su regulación.**
- **Circulación hepática y su regulación.**
- **Circulación renal y su regulación.**
- **Circulación fetal y su regulación.**
- **Circulación neonatal y su regulación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

CIRCULACIÓN PULMONAR

La función de la circulación pulmonar es la oxigenación de la sangre y la eliminación de CO_2. La circulación menor o pulmonar parte del ventrículo derecho por la arteria pulmonar, que se divide en dos ramas, una para cada pulmón, se capilariza al pasar por los alveolos y retorna al atrio izquierdo a través de las venas pulmonares. El sistema circulatorio pulmonar está intercalado entre el ventrículo derecho y el atrio izquierdo y consta de arterias pulmonares, capilares y venas pulmonares.

Las arterias pulmonares son cortas y de diámetros mayores que sus correspondientes arterias sistémicas. Además, presentan paredes delgadas y distensibles. Las venas pulmonares también son cortas y drenan inmediatamente la sangre que les llega hacia el atrio izquierdo. En ellas se produce una mezcla de sangre arterial y venosa funcionalmente insignificante.

Por entre los vasos pulmonares se mueve aproximadamente el 9 % del volumen de sangre total de todo el aparato circulatorio y pueden actuar como reservorio en situaciones fisiológicas (ejercicio) y patológicas (hemorragia sistémica).

Por tanto, las características de la circulación pulmonar son las siguientes:

- Intercalado entre el ventrículo derecho y el atrio izquierdo.
- Circuito de baja presión y resistencia periférica.
- Se encuentra dentro de la presión negativa pero rítmicamente variable del tórax.
- Vasos muy distensibles.
- Poco músculo liso en las paredes de los vasos pre y post capilares.
- Flujo pulsátil en capilares.
- Las arterias conducen sangre venosa y las venas sangre arterial en la misma cantidad por unidad de tiempo que en el circuito sistémico.

CIRCULACIÓN BRONQUIAL

Las arterias bronquiales surgen de la circulación sistémica y transportan de un 1 a un 2 % del gasto cardíaco total. Llevan sangre completamente oxigenada al tejido conjuntivo pulmonar, tabiques y bronquios grandes y pequeños, que drena después de pasar por los tejidos de soporte del pulmón hacia las venas pulmonares y atrio izquierdo o hacia las venas bronquiales y aurícula derecha.

Hemodinámica pulmonar

- Presión en el ventrículo derecho: La presión del ventrículo derecho es solo un quinto de la del ventrículo izquierdo.
- Presión en la arteria pulmonar: Durante la sístole la presión en la arteria pulmonar es aproximadamente la misma que en el ventrículo derecho, sin embargo la caída de la presión ventricular drástica al final de la sístole es mucho más lenta en la arteria pulmonar a medida que la sangre fluye hacia los capilares pulmonares.
- Presión venosa pulmonar: Es de 2 a 3 mmHg superior a la del atrio izquierdo, aumentando a medida que lo hace este último durante la sístole atrial.
- La presión en el circuito pulmonar: Es de 5 a 6 veces más baja que en el circuito sistémico, debido a la elasticidad de los vasos pulmonares, lo que determina una resistencia periférica baja.

Regulación del flujo sanguíneo pulmonar

El flujo sanguíneo a través de los pulmones es igual al gasto cardíaco y aparece regulado de la misma forma, mediante dilataciones y contracciones de los vasos al aumentar o disminuir la presión sanguínea. Las arteriolas pulmonares, al igual que las sistémicas, están sujetas al control reflejo por parte del sistema nervioso autónomo, aunque esta regulación es escasa (vasoconstricción por parte de la división simpática). La resistencia de las arteriolas al flujo de sangre está regulada fundamentalmente por el contenido de oxígeno del líquido intersticial alrededor de la arteriola. Para una adecuada aireación de la sangre alveolar, una concentración de oxígeno baja en los alveolos provoca una constricción de los vasos sanguíneos adyacentes aumentando la resistencia vascular. Por el contrario, una concentración alveolar de oxígeno alta provoca una dilatación de los vasos sanguíneos próximos al alveolo. Todo ello tiene como consecuencia una adecuada redistribución del flujo sanguíneo hacia las zonas mejor aireadas del pulmón.

La gravedad también actúa sobre los vasos pulmonares, aumentando la presión en aquellos que están situados en posiciones inferiores del pulmón, que se distienden disminuyendo la resistencia vascular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

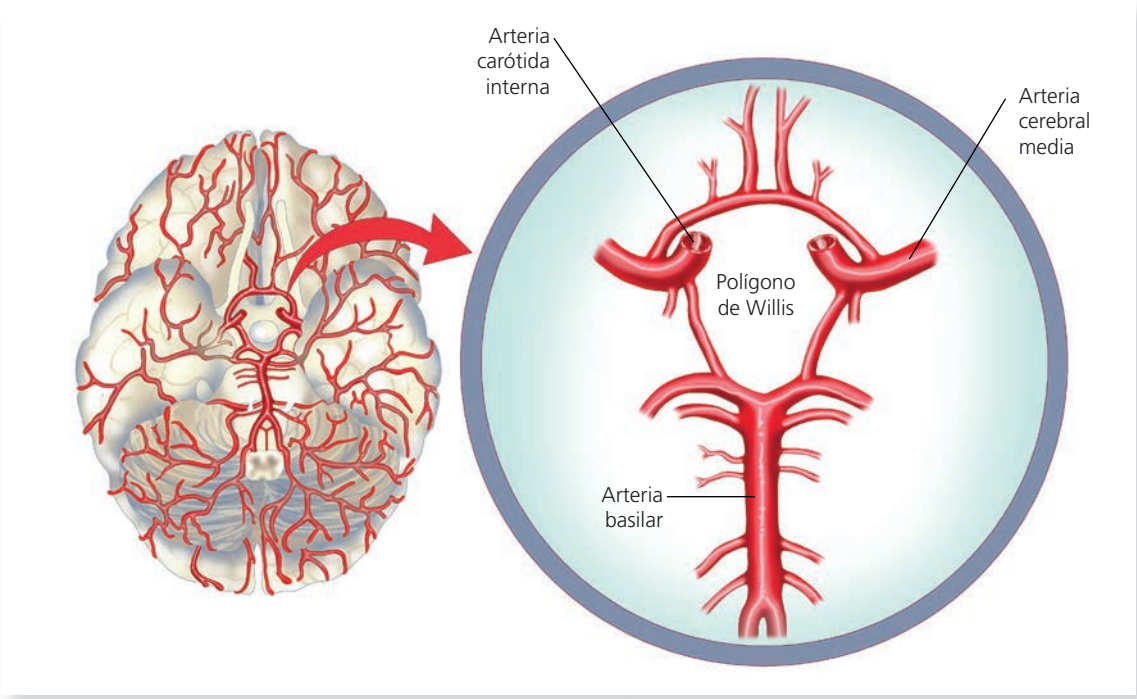


Figura 29.1 Circulación encefálica. Polígono de Willis.

CIRCULACIÓN ENCEFÁLICA

Representa el 14 % del gasto cardíaco. La sangre llega al cerebro por medio de las arterias carótidas internas y vertebrales. Estas últimas se unen formando la arteria basilar, que junto a las ramas de las arterias carótidas internas forman el círculo o polígono de Willis, de donde parten las arterias de la piamadre que forman una red muy extensa y se distribuyen por todas las estructuras encefálicas. En algunas especies (rumiantes, camélidos y carnívoros) entre las arterias carótidas y el círculo o polígono de Willis se incluye una red carotídea (*rete mirabile*) que sirve para refrigerar la sangre que llega al encéfalo (figura 29.1).

Regulación del flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo cerebral total se mantiene dentro de unos márgenes muy estrechos, debido a que la circulación cerebral discurre dentro de la estructura rígida del cráneo. Además, es el tejido corporal que peor tolera la isquemia. La interrupción del flujo sanguíneo durante 5 a 10 segundos produce una pérdida del conocimiento y si dura unos pocos minutos las lesiones son irreversibles.

- **Factores nerviosos:** La inervación corre a cargo de las fibras nerviosas simpáticas cervicales, que acompañan a las arterias carótidas internas y vertebrales hacia el interior del cráneo. Sin embargo, el control simpático de los vasos cerebrales es débil, dependiendo la contracción del músculo liso de factores metabólicos. No existen fibras simpáticas vasodilatadoras, aunque reciben fibras parasimpáticas del nervio facial, cuya estimulación produce una ligera vasodilatación.
- **Factores locales o intrínsecos:** El flujo sanguíneo cerebral total es constante, pero puede variar entre las distintas zonas corticales dependiendo de la actividad nerviosa regional. Parece ser que el óxido nítrico y la adenosina (reguladores NANC) pueden ser los mediadores en esta redistribución local del flujo.

Los vasos cerebrales son muy sensibles a la presión de CO_2, que cuando aumenta (hipercapnia) causa vasodilatación y cuando disminuye (hipocapnia) reduce el flujo sanguíneo cerebral. Estas modificaciones se deben a los cambios de pH. Se ha observado también que variaciones en el pH, independientes a la presión de CO_2, provocan alteraciones del diámetro de los vasos de la piamadre, que mantienen una relación inversa entre ellos.

La circulación cerebral se autorregula en la especie humana entre los 60-160 mmHg, presentándose reducción del flujo sanguíneo cerebral y síncope por debajo de los 60 mmHg y permeabilidad de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la barrera hematoencefálica y edema cerebral por encima de los 160 mmHg.

CIRCULACIÓN CORONARIA

Encargada de suministrar sangre al miocardio. El corazón, junto con el encéfalo, son órganos en los que el aporte sanguíneo continuo es de importancia crítica para el mantenimiento de las funciones vitales.

La circulación coronaria es necesaria, ya que solo la décima parte del milímetro interno del endocardio puede obtener nutrición directamente de la sangre que recorre las cámaras cardíacas.

Comienza en los senos de Valsalva (senos aórticos) y se distribuye por todo el miocardio a partir de las arterias coronarias y circunflejas. El hecho de que el mayor aporte sanguíneo corresponda a arterias del lado derecho o izquierdo (predominancia derecha o izquierda), presenta no solo diferencias interespecíficas, sino también individuales.

La sangre venosa coronaria del músculo ventricular izquierdo drena al atrio derecho a través del seno coronario (75 % del flujo coronario total), mientras que la sangre venosa coronaria del ventrículo derecho vuelve al atrio derecho a partir de pequeñas venas cardíacas anteriores. Una parte muy pequeña del flujo coronario venoso vuelve al corazón a través de las venas de Tebesio, que se vacían directamente en las cámaras cardíacas.

Regulación del flujo sanguíneo coronario

El flujo sanguíneo coronario en reposo es de alrededor de un 4-5 % del gasto cardíaco total y este flujo sigue cambios fásicos durante el ciclo cardíaco, producto de la contracción muscular del ventrículo, disminuyendo el flujo durante la sístole y aumentando durante la diástole.

Los cambios en el flujo sanguíneo coronario se deben sobre todo a las variaciones del calibre de los vasos como respuesta a las demandas metabólicas del corazón, entre las que se encuentra fundamentalmente la necesidad de oxígeno que puede producir la vasodilatación coronaria. La inervación autónoma también produce alteraciones del flujo coronario, produciendo vasodilatación por mediación parasimpática y vasodilatación/vasoconstricción por inervación simpática, en el primer caso sobre receptores beta y en el segundo, sobre receptores alfa. Los productos liberados por inervación simpática o parasimpática pueden resultar vasoconstrictores o vasodilatadores de modo indirecto a través de la disminución/aumento de la contractibilidad cardíaca y de la frecuencia.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

Representa entre el 30 y el 40 % del gasto cardíaco. Es un sistema de circulación portal, es decir, la mayor parte de la sangre que recibe el órgano proviene de una vena y no de una arteria. Así pues, 2/3 de la sangre es suministrada por la vena porta hepática, mientras que el tercio restante, llega por la arteria hepática. La sangre que abandona el órgano lo hace a través de las venas hepáticas, donde drenan las venas centrales de los lobulillos hepáticos.

El hígado contiene el 15 % del volumen sanguíneo total del cuerpo, constituyendo una reserva de sangre importante.

Características de la circulación porta hepática

Las características de la circulación porta hepática son las siguientes:

- Flujo de gran volumen.
- Sistema de baja presión.
- Flujo aferente con sangre parcialmente oxigenada, puesto que ya se ha usado algún oxígeno en redes capilares extrahepáticas.
- Cantidad de flujo determinada por condiciones extrahepáticas.
- Termina en un sistema muy desarrollado de capilares intercomunicantes y lacunares llamados sinusoides (almacenamiento de sangre 15 % volemia).
- Sangre no mezclada homogéneamente: hay sangre venosa, arterial y portal.

Función del flujo portal

El flujo portal se encarga de llevar al hígado las sustancias absorbidas en el intestino y suministrar oxígeno al parénquima hepático.

Función del flujo arterial hepático

El flujo arterial hepático, además de aportar oxígeno al parénquima hepático, suministra sangre al sistema biliar, sirviendo como reserva sanguínea cuando baja el flujo portal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Regulación del flujo sanguíneo hepático

En general, el flujo sanguíneo de la vena porta y de la arteria hepática varían de forma recíproca, aunque no se compensan por completo.

El sistema de la vena porta carece de autorregulación presión/resistencia; sin embargo, la arteria hepática sí se autorregula (respuesta arterial hepática neutralizadora).

Los nervios simpáticos ejercen efectos vasoconstrictores en los vasos presinusoidales tanto del sistema porta, como del sistema arterial hepático. La presencia de receptores β-adrenérgicos en los vasos hepáticos son los responsables de la vasodilatación.

Por otra parte, la liberación de adenosina juega un papel importante junto al óxido nítrico como vasodilatadores.

CIRCULACIÓN RENAL

El flujo sanguíneo renal no solo aporta a los riñones nutrientes y elimina sustancias de desecho, sino que aporta plasma para la elevada filtración glomerular, necesaria para la homeostasis tanto en volúmenes de líquido como en concentración de solutos.

El flujo sanguíneo representa 22 % del gasto cardíaco, para un 0,4 % del peso de los riñones con respecto al peso total del cuerpo. La concentración de oxígeno que consumen los riñones está en relación con la reabsorción de sodio en los túbulos renales.

La circulación renal está representada por la arteria renal, la vena renal y toda una serie de arterias, arteriolas, capilares y venas. La médula renal recibe el 1-2 % del flujo sanguíneo renal total y lo hace a través de los vasos rectos que discurren paralelos a las asas de Henle. La corteza renal recibe la mayor parte del flujo renal total.

Regulación del flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal permanece normalmente constante, a pesar de los cambios en la presión arterial sistémica, por mecanismos intrínsecos de retroalimentación. Estos mecanismos acoplan la concentración de cloruro sódico con la resistencia arteriolar renal o la resistencia de los vasos sanguíneos al estiramiento al elevarse la presión arterial (mecanismo miógeno).

La inervación simpática produce vasoconstricción solo durante los trastornos agudos y graves y, por tanto, ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal. Otras sustancias como la noradrenalina, adrenalina y endotelina (péptido liberado por las células endoteliales vasculares lesionadas) pueden ejercer un efecto vasoconstrictor mientras que el óxido nítrico o las prostaglandinas pueden tener un resultado vasodilatador.

CIRCULACIÓN FETAL Y NEONATAL

En el feto, los pulmones y el tracto digestivo no son funcionales, de modo que la sangre oxigenada y los nutrientes para el feto proceden de la madre a través de la vena umbilical. Al no ser necesaria la circulación funcional en estos dos territorios orgánicos, la sangre no tiene el mismo recorrido que después del nacimiento, debido sobre todo a la presencia de tres estructuras que luego desaparecerán:

- Conducto venoso que comunica la vena umbilical con la vena cava ventral.
- Conducto arterioso que comunica la arteria pulmonar con el arco aórtico.
- Agujero oval, ubicado en el septum interatrial, que comunica ambos atrios.

La vena umbilical se dirige hacia el hígado y a través del conducto venoso conecta con la vena cava ventral. La mayor parte de esta sangre de la vena cava ventral pasa a través del agujero oval (foramen oval) hacia el atrio izquierdo, mientras que al atrio derecho penetra la sangre de la vena cava craneal más desoxigenada. Dicha sangre en su camino hacia los pulmones, que presentan gran resistencia por estar colapsados, se encuentra con el conducto arterioso que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente, dirigiéndose hacia la parte inferior del cuerpo. Solo un 10 % de la sangre se desvía hacia los pulmones. La sangre que pasa por el atrio izquierdo al ventrículo izquierdo es la que se dirige en su mayor parte a través de la aorta ascendente hacia la cabeza y los miembros torácicos. El circuito finaliza en las arterias umbilicales que drenan en la placenta.

La sangre con mayor saturación de oxígeno es la que se dirige a la cabeza y las extremidades superiores, ya que en su mayor parte procede de la conexión en el hígado de la vena umbilical (saturación de oxígeno de un 80 %) con la vena cava inferior y paso a través del foramen oval hacia la aurícula y ventrículo izquierdo.

En el nacimiento el conducto venoso se cierra por oclusión de la vena umbilical y, el comienzo de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

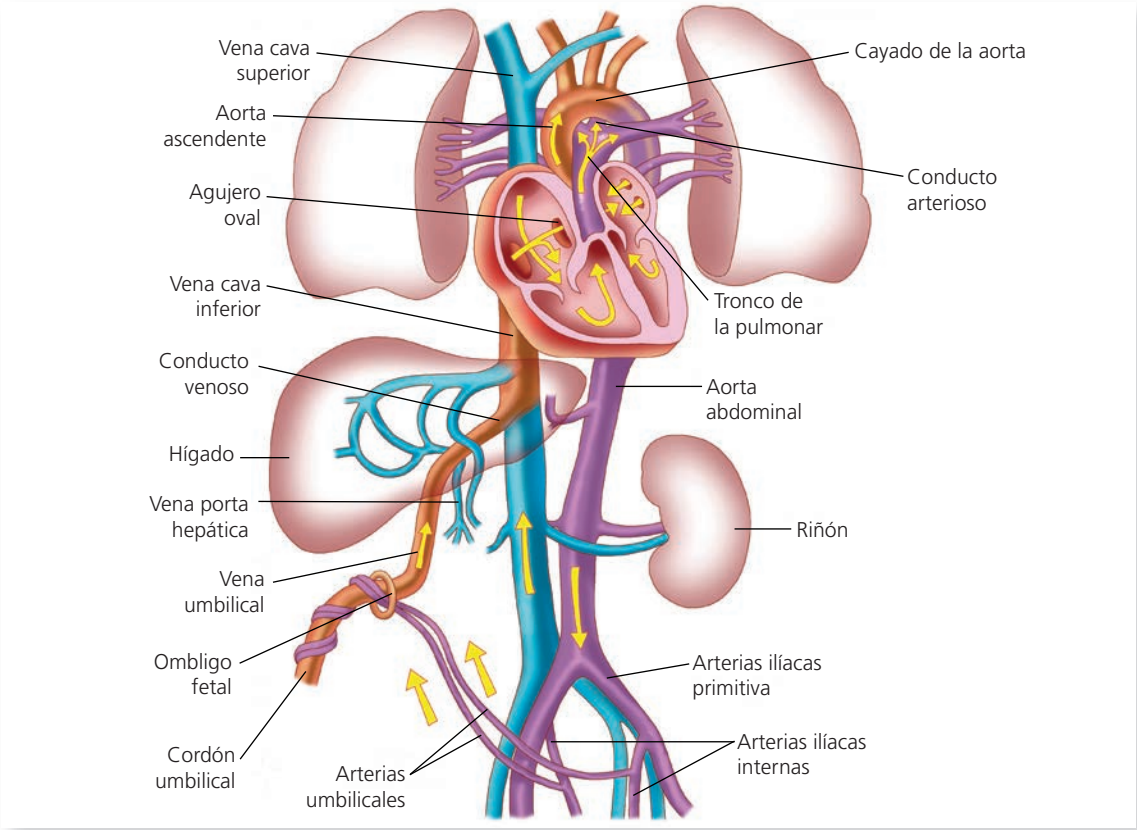


Figura 29.2 Representación esquemática de la circulación fetal.

la respiración pulmonar junto al cierre de los vasos umbilicales, disminuye dramáticamente la resistencia vascular pulmonar y aumenta la resistencia en el atrio izquierdo, con lo que se produce el cierre del foramen oval y la atrofia del conducto arterioso (figura 29.2).

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham, J.G. y Klein, B.G. *Fisiología Veterinaria*. 4ª ed., 2009. Elsevier, Barcelona.
- Guyton, A.C. y Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 13ª ed., 2008. Elsevier, Madrid.
- Levy, M.N.; Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. *Principles of Physiology*. 4ª ed. en español, 2006. Elsevier, Madrid.
- Martín Cuenca, E. *Fundamentos de Fisiología*. 2006. Thomson, Madrid.
- Moyes, C.D. y Schulte, P.M. *Principios de Fisiología Animal*. 2007. Pearson Educación, Madrid.
- Reece, W.O. (ed.). *Dukes' Physiology of Domestic Animals.* 13ª ed., 2015. Wiley Blackwell.
- Santisteban Valenzuela, R. "Circulación por áreas especiales". En: *Fisiología Veterinaria*. García Sacristán, A; Castejón Montijano, F.; De La Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D. y Salido Ruiz, G. (editores). 1995. Interamericana Mc Graw-Hill, Madrid.
- Silbernagl, S. y Despopoulos, A. *Fisiología Texto y Atlas*. 7ª ed., 2009. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
- Silverthon, D.U. *Fisiología humana, un enfoque integrado*. 4ª ed., 2007. Editorial Médica Panamericana, Madrid.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte V
Sistema respiratorio

Coordinadora:
María Divina Murillo López de Silanes

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 30

Ventilación pulmonar

Mª Divina Murillo López de Silanes

Contenidos:

- **Estructura del sistema respiratorio.**
- **Ciclo respiratorio: inspiración y espiración.**
- **Presiones y volúmenes en el ciclo respiratorio.**
- **Tipos de respiración.**
- **Volúmenes y capacidades pulmonares.**
- **Espacio muerto anatómico y fisiológico.**
- **Frecuencia respiratoria.**
- **Ventilación pulmonar minuto.**
- **Surfactante.**
- **Propiedades elásticas de los pulmones: adaptabilidad pulmonar.**
- **Propiedades elásticas de la pared torácica.**
- **Resistencia de las vías aéreas.**
- **Trabajo respiratorio.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El oxígeno es necesario para el funcionamiento celular, y el anhídrido carbónico se produce del metabolismo tisular y debe ser eliminado fuera del organismo. La función principal del sistema respiratorio es captar oxígeno del aire y eliminar anhídrido carbónico del organismo, lo que se conoce como respiración externa. El sistema respiratorio es el encargado de realizar el intercambio de gases respiratorios, O_2 y CO_2. Además del intercambio de gases, el sistema respiratorio desarrolla otras funciones no relacionadas con el proceso respiratorio como son: participar en la regulación del pH del organismo; actuar en los mecanismos de defensa del organismo, eliminando las sustancias nocivas que entran en el sistema respiratorio junto con las secreciones producidas en el mismo; realizar ciertas funciones metabólicas. El intercambio gaseoso se realiza en los alveolos entre el aire alveolar y los capilares sanguíneos.

Se conoce como mecánica respiratoria a todos los procesos mecánicos necesarios para que se realice el ciclo respiratorio. Para ello, es necesario conocer todos los fenómenos implicados en la generación de presiones que se producen durante el ciclo respiratorio. Además, se explicarán los volúmenes y capacidades que se pueden describir en el aparato respiratorio, qué es el espacio muerto anatómico y fisiológico, las propiedades elásticas del pulmón y la cavidad torácica, la resistencia de las vías aéreas y, por último, desarrollaremos la relación ventilación alveolar/flujo sanguíneo.

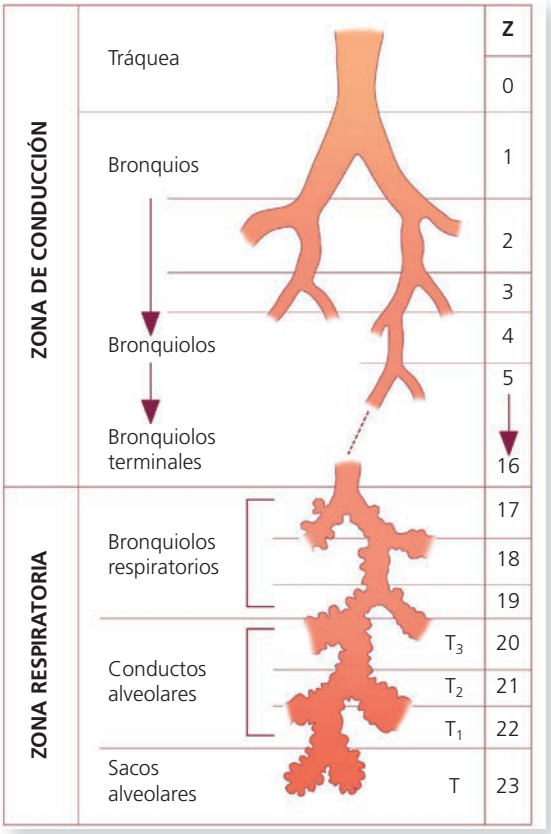


Figura 30.1 Ramificación de la vía aérea. A partir de la tráquea, esta se ramifica mediante dicotomía irregular. Cada división corresponde a una generación (z).

ESTRUCTURA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El aparato respiratorio está constituido por los pulmones y los sistemas de conducción del aire o vías aéreas. En los alveolos pulmonares es donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso y las vías aéreas son sistemas de conducción tanto de entrada como de salida del aire. El aire entra en el organismo a través de las vías aéreas: cavidad nasal, boca, faringe y laringe. A continuación, el aire atraviesa el sistema traqueo-bronquial, pasando por la tráquea que se ramifica en dos bronquios primitivos (derecho e izquierdo), penetrando en cada uno de los pulmones. Los bronquios primitivos se ramifican repetidas veces, originándose bronquios cada vez de menor diámetro y longitud, y recibiendo las últimas ramificaciones el nombre bronquiolos. Estos bronquiolos se ramifican pasando por los estadios de lobulares, segmentarios, terminales, respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares (alveolos).

Desde el bronquiolo primitivo hasta el bronquiolo respiratorio, las dicotomizaciones que se producen son 16 generaciones o ramificaciones y 7 generaciones más de dicotomizaciones desde los bronquiolos respiratorios hasta los alveolos (figura 30.1).

Las vías aéreas se pueden clasificar en tres tipos:

- Las vías de **conducción** son desde la tráquea hasta los bronquiolos respiratorios.
- Las vías de **transición** son los bronquiolos respiratorios y conductos alveolares.
- Las vías aéreas **respiratorias** incluyen los sacos alveolares.

De los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares parten algunos alveolos, por eso, constituyen una zona de transición y los sacos alveolares es la zona propiamente respiratoria. Se diferencian tres tipos de bronquiolos respiratorios: primarios, secundarios y terciarios.

La porción de pulmón abastecida por un bronquiolo respiratorio primario se denomina acino o

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lobulillo respiratorio y todas las vías aéreas respiratorias de un acino participan en el intercambio gaseoso.

Estructura de las vías respiratorias

Las vías aéreas son estructuras tubulares por las que pasa el aire. La tráquea es un tubo fibromuscular constituido por un cartílago en su parte ventral y dorsalmente por músculo liso. El cartílago de los bronquios grandes es semicircular, pero a medida que los bronquios penetran en el pulmón, los cartílagos desaparecen y son reemplazados por placas cartilaginosas de forma irregular, rodeando completamente los bronquios y dando a los bronquios intrapulmonares forma cilíndrica. Estas placas ayudan a sostener las vías aéreas.

Las vías aéreas que no poseen cartílago se denominan bronquiolos. Los bronquiolos y conductos alveolares que no poseen apoyo cartilaginoso pueden sufrir el colapso al comprimirse. Esta tendencia al colapso se contrarresta parcialmente por los tabiques alveolares, que contienen tejido elástico en sus paredes. Conforme las placas cartilaginosas van reduciéndose alrededor de las vías aéreas, se rodean casi completamente de una capa de musculatura lisa que se entremezcla con fibras elásticas. Esta capa muscular bronquial se va reduciendo en grosor hasta llegar a los conductos alveolares.

La parte interna del conducto de las vías aéreas está cubierta por células ciliadas entremezcladas con células caliciformes secretoras de moco y células secretoras. El epitelio ciliado y el moco segregado por estas glándulas bronquiales constituyen una barrera de protección del pulmón frente a substancias extrañas que penetran durante el ciclo respiratorio en el mismo.

Inervación pulmonar

Los pulmones están inervados por el sistema nervioso autónomo mediante el sistema simpático y parasimpático. El sistema simpático a través de fibras postganglionares adrenérgicas inerva el músculo liso bronquial, arterias pulmonares y glándulas bronquiales. Las fibras postganglionares parasimpáticas proceden del nervio vago, X par craneal; son colinérgicas e inervan el músculo liso bronquial, los vasos sanguíneos y las glándulas mucosas bronquiales. Apenas hay inervación simpática para el músculo liso bronquial en la vaca, oveja, cabra, cerdo y caballo, pero en cambio sí existe en el perro y el gato. La estimulación simpática produce broncodilatación del músculo bronquial mediada por receptores $\beta 2$, vasoconstricción arterial y disminución de la secreción mucosa de las glándulas bronquiales. En cambio, la estimulación parasimpática provoca broncoconstricción mediada por receptores α, vasodilatación arterial y aumento de la secreción mucosa de las glándulas.

CICLO RESPIRATORIO

Los alveolos son incapaces de expandirse por sí solos. Cuando se expanden lo realizan de forma pasiva, como consecuencia de un incremento en la presión de los mismos. El incremento de la presión se genera por la contracción de los músculos inspiratorios, abriéndose los alveolos y disminuyendo la presión alveolar. El ciclo respiratorio consta de una fase inspiratoria seguida de una fase espiratoria.

Inspiración. Durante la inspiración normal en reposo se produce un alargamiento del tórax con expansión de los pulmones. Esto provoca un influjo de aire hacia el pulmón. El alargamiento del tórax se produce por: a) la contracción del músculo diafragmático hace que se desplace caudalmente elongándose hacia la cavidad abdominal, lo que conlleva un aumento del diámetro longitudinal, y b) la contracción de los músculos intercostales externos tiran de las costillas hacia delante y hacia fuera, esto produce un incremento del diámetro transverso (figura 30.2B).

La expansión paralela de la caja torácica y el abdomen es producida por la contracción simultánea del diafragma y de los músculos intercostales externos, que son los principales músculos inspiratorios, ayudados por otros músculos inspiratorios auxiliares de la inspiración como son los intercartilaginosos externos, transversal de las costillas, el escaleno de la primera costilla, serrato anterior y escaleno supracostal. La inspiración en condiciones basales es un proceso activo y requiere un mayor esfuerzo que la espiración (figura 30.2B).

Espiración. Tras la inspiración comienza la espiración, que es un proceso pasivo en la mayoría de los animales domésticos, ya que la simple relajación de los músculos inspiratorios desencadena la espiración. El pulmón y la caja torácica son estructuras elásticas que tienden a recuperar su posición en reposo, después de la expansión activa de los pulmones, durante la inspiración. En el caballo y en el perro, la espiración normal es un proceso activo más que pasivo.

En la espiración activa se contraen los músculos espiratorios como los músculos intercostales internos y los músculos que constituyen la pared

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

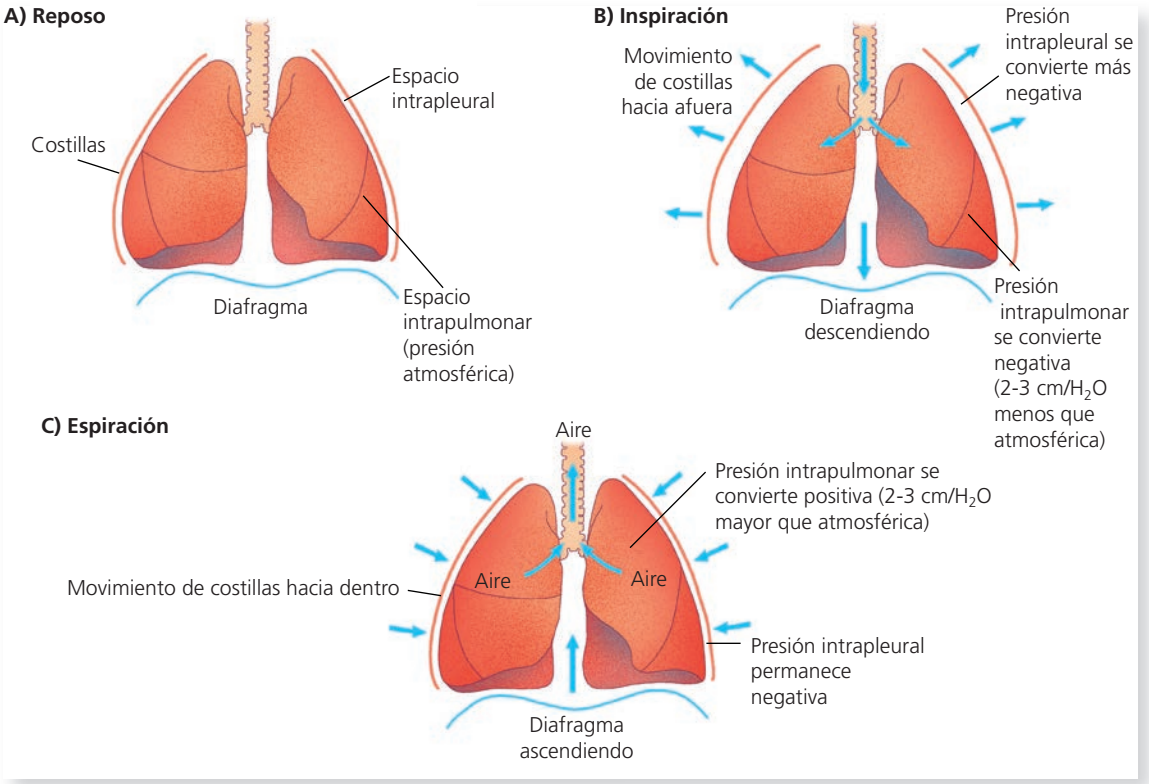


Figura 30.2 Fases del ciclo respiratorio. **A)** Reposo, sin movimiento de aire. **B)** Inspiración, movimiento del aire de la atmosfera al espacio intrapulmonar. **C)** Espiración, salida del aire del espacio intrapulmonar a la atmósfera.

abdominal (transverso abdominal, oblicuo abdominal externo, torácico transverso y oblicuo abdominal interno). La contracción de los músculos abdominales incrementa la presión abdominal, que fuerza al diafragma relajado a desplazarse hacia delante, reduciendo el tamaño del tórax. Los músculos intercostales internos durante la espiración activa tiran de las costillas hacia atrás o caudalmente y hacia adentro, disminuyendo el volumen torácico (figura 30.2C).

La espiración activa se produce durante el ejercicio (hiperventilación), en los esfuerzos espiratorios y cuando algún proceso patológico afecta al aparato respiratorio. En estos casos, hay contracción de los músculos espiratorios. También se observa una espiración activa, en un esfuerzo respiratorio (espiración forzada) seguido del cierre de la glotis; este mecanismo se desencadena para provocar el vómito, la tos y la defecación, entre otros.

En el caballo cuando corre hay una sincronización entre el movimiento de las extremidades y la respiración. La inspiración tiene lugar cuando se extienden las extremidades anteriores y las posteriores precipitan al animal hacia delante, y la espiración se produce cuando las extremidades anteriores están en contacto con el suelo.

El volumen de aire que queda en los pulmones tras la espiración normal es de 45 ml/Kg. La duración de la espiración es ligeramente más larga en el tiempo que la inspiración.

PRESIONES Y VOLUMEN EN EL CICLO RESPIRATORIO

Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas que se distienden o se contraen durante el ciclo respiratorio. Mientras se produce el ciclo respiratorio se observan variaciones de presión tanto en los pulmones como en la cavidad pleural.

Presión pulmonar

La presión pulmonar, intrapulmonar o alveolar es la presión que se genera en los pulmones. Cuando la glotis está abierta y no hay flujo de aire en ningún sentido entre el exterior y los pulmones, la presión de aire en los pulmones es igual a la presión atmosférica que se considera como presión 0 (esto equivale a una atmósfera o 760 mmHg), esto ocurre al final de la inspiración y al final de la espiración. El aire se mueve de mayor a menor presión. Para que se produzca

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

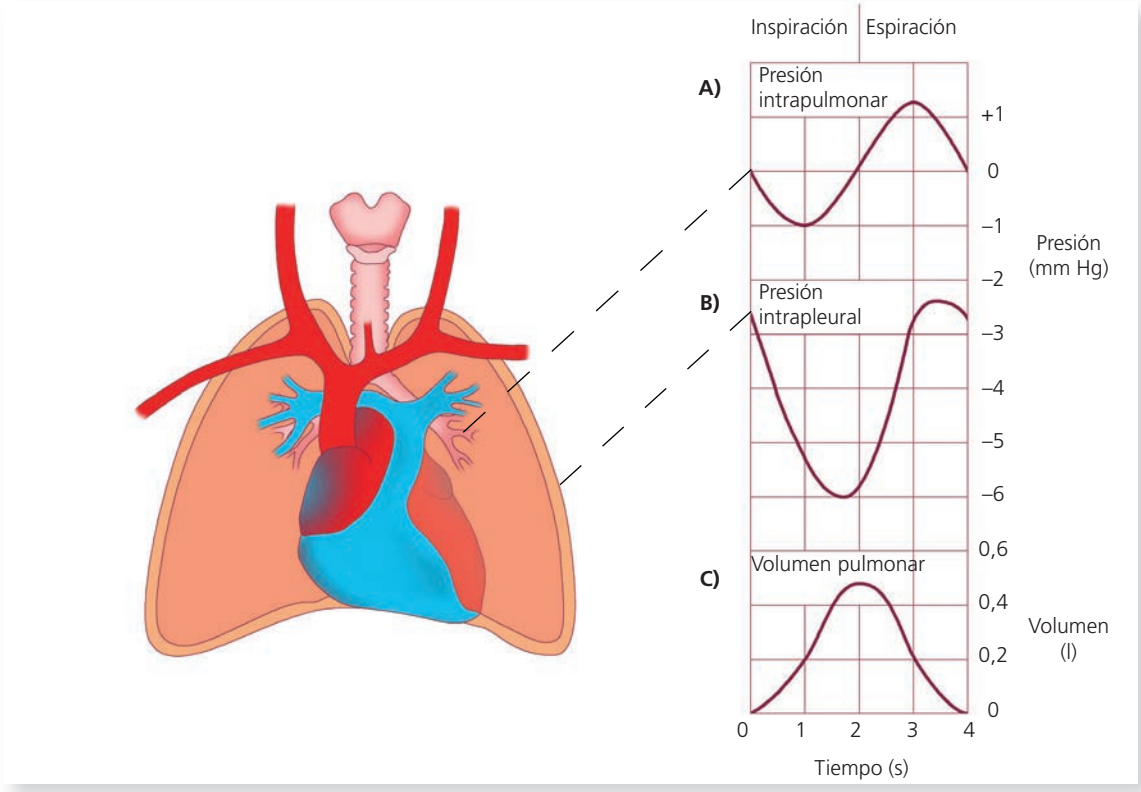


Figura 30.3 Cambios de presiones durante el ciclo respiratorio. **A)** Presión intrapulmonar. **B)** Presión intrapleural. **C)** Volumen pulmonar.

la inspiración y el aire entre al sistema respiratorio, la presión en los pulmones debe de ser menor a la presión atmosférica. La presión pulmonar cuando se inicia la inspiración es menor a la presión atmosférica, es decir, negativa, del orden de -1 mmHg. Este valor es suficiente para que el aire penetre durante la inspiración a los pulmones. La contracción de los músculos inspiratorios hace que disminuya la presión pulmonar. Cuando se iguala la presión del pulmón a la presión atmosférica deja de fluir aire al pulmón y finaliza la inspiración (figura 30.3A).

Durante la espiración, el aire sale del pulmón hacia el exterior al principio rápido y luego más lento, esto ocurre porque la presión del pulmón es mayor que la presión atmosférica. La relajación de los músculos inspiratorios aumenta la presión pulmonar. Cuando la presión en los pulmones se equilibra con la presión atmosférica, finaliza la espiración.

Tras la espiración hay una pausa respiratoria para nuevamente iniciarse otro ciclo respiratorio y repetirse este proceso durante la vida del animal. Durante la inspiración forzada se pueden generar valores de presión pulmonar de -100 mmHg y durante la espiración forzada máxima con la glotis cerrada se puede incrementar la presión a valores de 140 mmHg.

Presión intrapleural

Recubriendo a los pulmones se encuentra la pleura con dos hojas: la capa visceral tapizando el pulmón y la capa parietal en contacto con la pared de la cavidad torácica. Entre las dos pleuras queda un espacio pleural con una pequeña cantidad de líquido (en el gato es de aproximadamente 2 ml), que genera una presión conocida como presión intrapleural o pleural. El líquido que hay entre las dos pleuras permite el desplazamiento entre las dos hojas pleurales (figura 30.3B).

La presión que ejerce la cavidad pleural durante el ciclo respiratorio siempre es negativa con respecto a la presión atmosférica (menor o subatmosférica). La presión negativa de la cavidad pleural es producida por la interacción mecánica del pulmón y la cavidad torácica durante el ciclo respiratorio. Al final de la inspiración, cuando los músculos inspiratorios están relajados, el pulmón y la pared de la caja torácica generan presiones que actúan en direcciones opuestas. El pulmón tiende a reducir su volumen, debido a la retracción elástica que tira de las paredes alveolares expandidas, y la pared de la caja torácica tiende a aumentar su volumen, debido a la expansión elástica de sus estructuras. Así,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la pared torácica mantiene abiertos los alveolos en oposición a su expansión elástica. De igual manera, el pulmón actúa frente a su retracción elástica, para mantener la pared torácica en una posición adecuada para que se realice el proceso respiratorio.

Durante la inspiración, la presión intrapleural se hace más negativa debido a: 1) la retracción elástica de los pulmones cuando se expanden y 2) a la caída de presión en las vías aéreas. Estos dos mecanismos producen un descenso adicional dentro de la negatividad mientras se produce la inspiración. Durante la espiración, la presión intrapleural es menos negativa que en inspiración, ya que se anula la resistencia en las vías aéreas y además la presión intrapulmonar es positiva (figura 30.3B).

Volumen de ventilación pulmonar durante el ciclo respiratorio

Es el volumen de aire que entra o sale en una respiración normal, es decir, el volumen inspiratorio o espiratorio normal. Si se representa mediante una gráfica dicho volumen, se observa un trazado ascendente en inspiración debido al influjo de aire al aparato respiratorio, mientras que en espiración, el trazado es descendente, ya que el mismo volumen de aire que ha entrado, sale del pulmón (figura 30.3C).

TIPOS DE RESPIRACIÓN

Dependiendo de los músculos respiratorios que participan en el ciclo respiratorio, algunos autores describen dos tipos de respiración en los animales: costal o abdominal. En la respiración costal tiene mayor importancia durante la inspiración el movimiento de las costillas, participando en dicho movimiento la contracción de los músculos intercostales externos y diafragma; esto ocurre en perros y gatos. La respiración abdominal se caracteriza porque durante la inspiración participan, de forma mayoritaria, la contracción de los músculos de la pared abdominal, en este caso, el abdomen hace protrusión durante la inspiración y se deprime durante la espiración; la presenta el ganado vacuno. La respiración costo-abdominal, cuando participan los movimientos costales y abdominales, es típica en los équidos. Este último tipo de respiración predomina en una respiración normal en los animales domésticos. En los procesos patológicos que afectan a la cavidad abdominal, como la peritonitis, se observa una respiración costal y, en cambio, en las patologías de la cavidad torácica se produce una respiración abdominal.

VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

El volumen de aire que se encuentra en los pulmones depende de la mecánica de los pulmones, de la pared torácica y de la actividad de los músculos respiratorios. El volumen pulmonar puede modificarse en los procesos fisiológicos y patológicos. Se pueden distinguir cuatro volúmenes y cuatro capacidades (figura 30.4):

- **Volumen de ventilación pulmonar (VVP)**, volumen corriente, volumen circulante o volumen tidal: Volumen de aire que se moviliza durante una respiración normal, es decir, el volumen inspiratorio o espiratorio normal.
- **Volumen de reserva inspiratorio (VRI)**: Es el volumen de aire que puede ser inspirado durante una inspiración forzada máxima, contabilizado tras una inspiración normal.
- **Volumen de reserva espiratorio (VRE)**: Es el volumen de aire que puede ser espirado durante una espiración forzada, contabilizado tras una espiración normal.
- **Volumen residual (VR)**: Es el volumen de aire que permanece en los pulmones después de haber realizado una espiración forzada máxima. Este último se puede a su vez subdividir en la suma de otros dos:
  - *Volumen residual de retracción o de colapso*: Es aquel que sale de los pulmones al abrir la cavidad torácica.
  - *Volumen residual minimal*: Aquel que queda atrapado todavía en los pulmones, incluso después de producirse la retracción pulmonar.
- **Capacidad inspiratoria (CI)**: Es la cantidad máxima de aire que se puede inspirar. Viene dada por la suma del volumen ventilación pulmonar, más el volumen de reserva inspiratorio (figura 30.4).
- **Capacidad vital (CV)**: Es el volumen máximo que puede ser expulsado después de una inspiración forzada máxima. Es igual al volumen ventilación pulmonar, más el volumen de reserva inspiratorio, más el volumen de reserva espiratorio.
- **Capacidad residual funcional (CRF)**: Es el volumen de aire que todavía permanece en los pulmones después de una espiración normal. Es la suma del volumen de reserva espiratorio más el volumen residual.
- **Capacidad total pulmonar (CTP)**: Es el volumen de aire que contienen los pulmones tras una inspiración forzada máxima. Constituye la suma de todos los volúmenes pulmonares: volumen ventilación pulmonar, más volumen de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

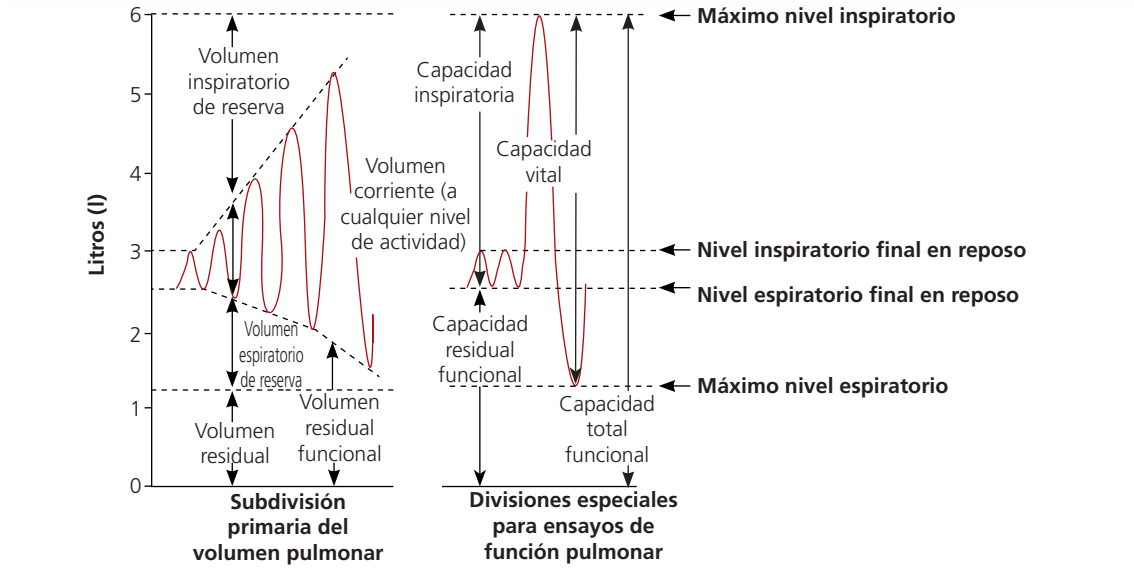


Figura 30.4 Volúmenes y capacidades (litros, l).

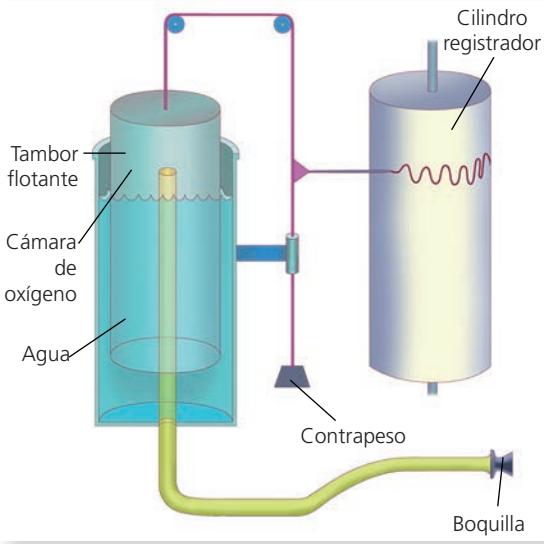


Figura 30.5 Espirómetro.

reserva inspiratorio, más volumen de reserva espiratorio, más volumen residual.

Medición de los volúmenes pulmonares

La medición de los volúmenes pulmonares puede realizarse mediante un espirómetro. Es un aparato sencillo, que consta de un recipiente o "campana" que flota en un espacio lleno de agua con un tubo de comunicación con la boca. Al inspirar y espirar, el gas entra y sale del espirómetro y la campana flota más bajo durante la inspiración o más alto durante la espiración (figura 30.5). Ahora hay espirómetros más sofisticados. Con el espirómetro se pueden medir los volúmenes que se pueden intercambiar con el pulmón, pero no se puede medir el volumen residual. También con el espirómetro se puede contabilizar la capacidad vital y la capacidad inspiratoria, pero no la capacidad residual funcional y la capacidad total pulmonar.

Asimismo, mediante un neumotacógrafo se pueden medir los flujos de aire a través del árbol respiratorio.

ESPACIO MUERTO ANATÓMICO Y FISIOLÓGICO

Espacio muerto anatómico

El volumen de aire que se encuentra en las vías de conducción, generalmente se excluye las vías respiratorias supralaríngeas, se denomina espacio muerto anatómico. Su valor en los animales varía dependiendo del tamaño, dentro de una misma raza, y de la posición del animal. En el perro es de 150 ml y en la vaca de 380 ml. En general, el espacio muerto anatómico supone un 30-60 % del volumen de ventilación pulmonar y su volumen se incrementa con la edad del animal. Aumenta en las inspiraciones grandes por la tracción que ejerce el parénquima pulmonar alrededor de los bronquios. Se puede medir mediante el método Fowler, el cual

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se basa en la medición de la concentración de nitrógeno del aire espirado tras una sola inspiración de un aire al 100 % de oxígeno. El volumen de aire del espacio muerto anatómico se modifica durante una broncoconstricción, ya que se produce una reducción del mismo; en cambio, con una broncodilatación, se aumenta.

Espacio muerto fisiológico

El espacio muerto anatómico más el espacio muerto alveolar (alveolos no funcionales) se denomina espacio muerto fisiológico. Cuando se desperdicia parte del aire de ventilación a nivel de los alveolos porque no se realiza el intercambio gaseoso de forma óptima, se llama espacio muerto alveolar. Se puede medir el espacio muerto fisiológico a través del método Bohr, que consiste en medir el volumen de aire espirado que no contiene CO_2, ya que el aire que no se intercambia tiene una mínima cantidad del mismo (debido a que solamente se ha calentado y humidificado), comparado con el aire que ha sufrido el intercambio a nivel del alveolo que contiene una cantidad elevada de CO_2. Mediante la siguiente fórmula se puede calcular el espacio muerto fisiológico:

$$V_{EMF} = \frac{PaCO_2 - PeCO_2}{PaCO_2} \times VVP$$

VEMF: volumen del espacio muerto fisiológico.
$PaCO_2$: presión arterial de CO_2.
$PeCO_2$: presión CO_2 del aire espirado.
VVP: volumen de ventilación pulmonar.

La relación de VEMF/VVP expresado en porcentaje varía en las especies animales; así, en el perro es de un 33 % y, en cambio, en la vaca y caballo supone un 50-75 %.

En condiciones fisiológicas, el espacio muerto anatómico y el espacio muerto fisiológico son idénticos. Cuando hay algún proceso patológico a nivel pulmonar, el espacio muerto fisiológico aumenta, mientras se mantiene inalterado el espacio muerto anatómico, esto es debido a que no todos los alveolos son funcionales.

FRECUENCIA RESPIRATORIA

El número de ciclos respiratorios por minuto se denomina frecuencia respiratoria. En los animales domésticos la frecuencia respiratoria es diferente según la especie (tabla 30.1) y, además, influyen una serie de factores sobre la misma como son: a) edad, los animales jóvenes tienen mayor frecuencia respiratoria que los animales viejos; b) talla o el tamaño del animal, así los animales de mayor tamaño tienen menor frecuencia respiratoria dentro de una misma especie; c) temperatura ambiental, a mayor temperatura ambiental mayor frecuencia; d) ejercicio, cuanto más ejercicio realizan los animales mayor es la frecuencia respiratoria; e) gestación, durante este periodo aumenta la frecuencia; f) estado de salud del animal, la frecuencia respiratoria está incrementada durante la enfermedad y raramente durante los procesos patológicos se reduce la frecuencia respiratoria.

Tabla 30.1 Frecuencia respiratoria en reposo (FR), volumen de ventilación pulmonar (VVP), volumen pulmonar minuto (VPM) y capacidad residual funcional (CRF) de varias especies animales, con relación al peso vivo.

Especie animal	Peso vivo (kg)	FR	VVP (ml/kg)	VPM (l/min/kg)	CRF (l)
Caballo	475	12	14,1	0,17	18
Vaca	490	30	7,3	0,22	15
Oveja	42	19	8,2	0,16	1,350
Cabra	32	19	9,7	0,18	
Cerdo	30	26	9,2	0,24	
Perro	22	24	11,4	0,30	0,609
Gato	2,95	26	11,9	0,30	0,066
Conejo	2,4	39	6,6	0,26	0,0113
Rata	0,25	97		0,0016	
Ratón	0,03	120		0,0003	
Hámster	0,0064	78	8,8	0,42	
Cobaya	0,52	90	7,4	0,64	0,0048

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

VENTILACIÓN PULMONAR MINUTO

La ventilación pulmonar minuto, también denominada volumen ventilación total o respiratorio minuto, es la cantidad de aire que entra o sale del aparato respiratorio en cada ciclo respiratorio por la frecuencia respiratoria.

$$VP = VVP \times FR$$

VP: ventilación pulmonar minuto.
VVP: volumen de ventilación pulmonar.
FR: frecuencia respiratoria.

Pero no todo el aire que entra en el aparato respiratorio llega a los alveolos para ser intercambiado, ya que parte de este aire se queda en el espacio muerto anatómico. Luego el aire que llega a los alveolos es el volumen alveolar minuto:

$$VA = (VVP - VEM) \times FR$$

VA: volumen alveolar minuto.
VEM: volumen del espacio muerto anatómico.

El volumen alveolar minuto tiene gran interés debido a que representa la cantidad de aire nuevo que llega a los alveolos para ser intercambiado en un minuto.

SURFACTANTE

En el epitelio alveolar se encuentra dos tipos celulares: células tipo I o epiteliales o neumocitos I y células tipo II o granulares o neumocitos II, siendo más numerosas en el alveolo las tipo I. Los neumocitos II son de forma cuboidal y productoras de surfactante. Estas células se caracterizan por tener microvellosidades en su superficie, contienen orgánulos y enzimas oxidativas, esto implica que poseen un metabolismo muy activo. Su citoplasma almacena la secreción producida y la vierte a interior del alveolo por exocitosis (figura 30.6).

El surfactante es un agente tensioactivo constituido por proteínas, fosfolípidos e iones, con propiedades análogas a los detergentes. El fosfolípido más importante es la dipalmitoil fosfatidil colina, que se sintetiza a partir de ácidos grasos procedentes de la sangre o elaborados en el propio pulmón. El surfactante se encuentra tapizando el interior del alveolo, formando una película pequeña de un espesor de 0,1-0,2 mm. En los grandes animales, la cantidad de surfactante que se encuentra en los pulmones se estima en 4 ml.

El surfactante realiza varias funciones en los alveolos:

1) **Reduce la tensión superficial**: Es la principal función y las siguientes son consecuencia de esta. La tensión superficial es mayor en los alveolos pequeños que en los grandes. De tal manera que, si no existiera el surfactante, los alveolos pequeños se colapsarían y tenderían a vaciarse en los alveolos grandes, mientras que estos últimos aumentarían todavía más su tamaño, debido a la diferencia de presión inducida por la tensión superficial. Al encontrarse el surfactante tapizando el interior de los alveolos, disminuye la tensión superficial más en los alveolos pequeños que en los grandes, sobre todo cuando se produce la retracción de los mismos, es decir, en espiración.

   La presión en un alveolo viene definida por la ley de Laplace:

$$P = \frac{4T}{r}$$

donde P es la presión, T es la tensión superficial y r el radio del alveolo.

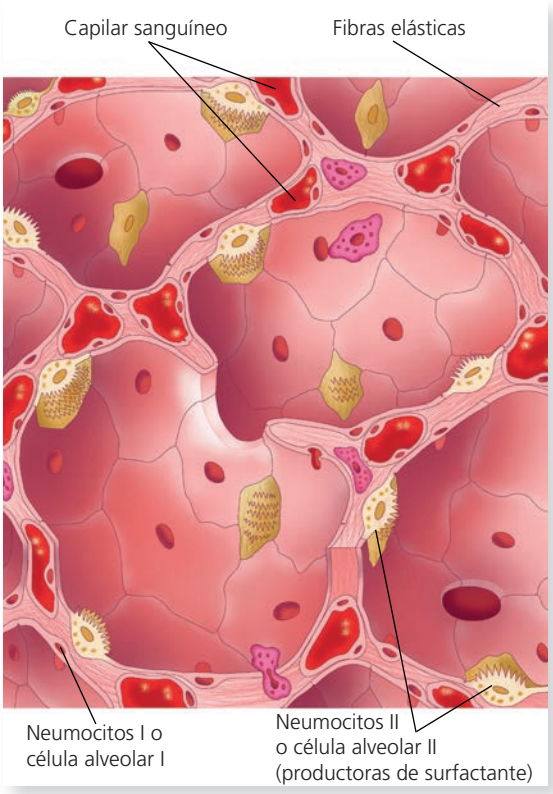


Figura 30.6 Estructura del alveolo. Neumocitos I y neumocitos II. Modificada de Silverthorm, D.U. 6ª ed.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Por la acción del surfactante, las presiones en los alveolos pequeños y grandes se equilibran, y así el aire puede penetrar con la misma facilidad a los alveolos grandes como a los pequeños, de esta manera se impide el colapso de los alveolos pequeños.

2) **Mantiene a los alveolos estables** al reducir la tensión superficial, ya que impide que el plasma se transvase de los capilares sanguíneos a los alveolos. De esta manera, los alveolos se mantienen secos, si no se produciría el paso de plasma al interior de los alveolos provocando edema pulmonar y, como consecuencia, un trastorno en el proceso respiratorio.
3) **Hace más distensible a los pulmones**, de esta manera, disminuye el esfuerzo respiratorio durante la expansión pulmonar.

PROPIEDADES ELÁSTICAS DE LOS PULMONES

Adaptabilidad pulmonar

Los pulmones son elásticos, debido a que en el interior de su estructura existen abundantes fibras de elastina y colágeno. Las fibras de elastina son muy distensibles, pudiendo aumentar al doble de su tamaño. En cambio, las fibras de colágeno tienen muy poco poder de distensión. El pulmón, debido a su estructura, desarrolla propiedades de retracción que se oponen a la distensión que aumenta con el volumen. Cuando los pulmones están colapsados, las fibras se encuentran contraídas y, en cambio, si el pulmón se distiende, las fibras se alargan y aumentan su longitud. Dentro de la cavidad torácica, los pulmones se encuentran distendidos y para mantener los pulmones insuflados, la presión dentro del pulmón debe de ser menor de la presión atmosférica.

Las propiedades elásticas del pulmón, denominadas adaptabilidad, distensibilidad o "*compliance*", se pueden medir mediante curvas que relacionan la presión-volumen. La adaptabilidad se define como el cambio de volumen dividido por la variación de presión. La adaptabilidad pulmonar se opone a la contracción elástica o elasticidad. La adaptabilidad determina la facilidad con la que se puede estirar o distender una estructura, y la elasticidad es la tendencia que se opone al estiramiento, o bien, la habilidad para regresar a su configuración normal tras la distensión.

Relación presión-volumen

Es importante comprender la relación existente entre los cambios de presión que hacen que el pulmón se distienda y las variaciones del volumen pulmonar para que el pulmón se insufle en cada ciclo respiratorio.

El método de estudiar las características de la curva de presión-volumen del pulmón es extirpar los pulmones de un animal, llamado pulmón aislado. Para ello, se toma un pulmón extraído de un perro, se intuba la tráquea y se coloca dentro de un frasco. En estas condiciones, la presión de distensión alveolar se denomina presión transpulmonar, que es la diferencia entre la presión alveolar menos la presión pleural. Así, la presión en las vías aéreas o en la tráquea es igual a la presión en los alveolos al final de la inspiración o al final de la espiración. Cuando la presión transpulmonar aumenta, también incrementa el volumen pulmonar, pero la representación gráfica de la relación presión-volumen no es una línea recta (figura 30.7). El pulmón se distiende mejor a volúmenes pulmonares bajos, en cambio se necesitan grandes presiones para aumentar apreciablemente el volumen pulmonar.

La curva de presión-volumen varía con relación al ciclo respiratorio, inspiración o espiración. Las curvas se llaman de distensibilidad inspiratoria e espiratoria, y la curva global se le denomina de adaptabilidad pulmonar. La gráfica de adaptabilidad pulmonar es diferente si el pulmón se insufla con aire o con solución salina fisiológica, de manera que la presión intrapulmonar para expandir los pulmones con solución salina es tres veces superior que para distender los pulmones con aire (figura 30.7).

La distensibilidad pulmonar varía en los procesos patológicos que afectan al pulmón; así, está disminuida en el edema pulmonar y fibrosis pulmonar y, en cambio, está aumentada en el enfisema pulmonar. Además de las propiedades elásticas de los pulmones, también participa en la variación de la curva presión-volumen del pulmón la tensión superficial de la película de líquido que tapiza los alveolos (surfactante).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

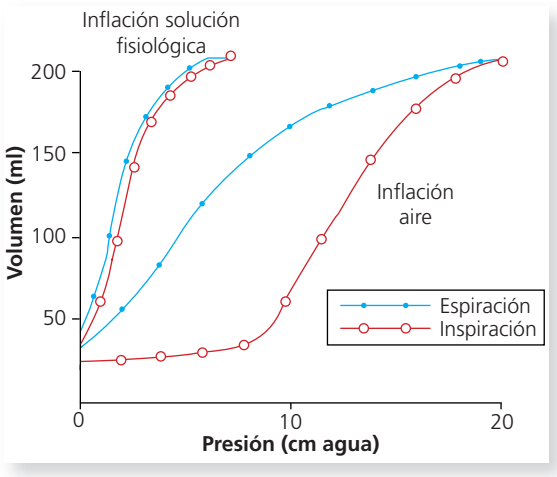


Figura 30.7 Relación presión-volumen con los pulmones llenos de aire y llenos de solución salina fisiológica en el gato.

PROPIEDADES ELÁSTICAS DE LA PARED TORÁCICA

La pared torácica es una estructura elástica como el pulmón. El retroceso pasivo del pulmón y de la pared torácica genera una presión total de retroceso en el aparato respiratorio. En condiciones de equilibrio, existe una compensación de las fuerzas (presiones de retroceso) entre la pared torácica, que tira hacia adentro, y el pulmón, que tira hacia afuera. Las presiones de retroceso son de sentido inverso, por eso, la presión total es igual a cero. El pulmón está relajado cuando se encuentra en su interior la capacidad residual funcional (CRF), es decir, tras una espiración normal, en este momento dentro del pulmón se almacena el volumen residual y el volumen de reserva espiratorio. Entonces, la presión de relajación del pulmón y la presión de la pared torácica es cero o igual a la presión atmosférica. Para volúmenes superiores a la CRF, la presión elástica de la caja torácica es insuficiente para compensar la presión del pulmón. Para ello, es necesario que se contraigan los músculos inspiratorios y se desarrolle una presión negativa que equilibre la retracción elástica de los pulmones; la caja torácica también desarrolla una presión elástica positiva. En volúmenes inferiores a CFR, la presión de retracción elástica del pulmón es de menor magnitud que la de la caja torácica y la contracción de los músculos espiratorios genera una presión positiva para mantener el equilibrio.

RESISTENCIA DE LAS VÍAS AÉREAS

Además de la retracción de los pulmones y de la pared torácica, el aire debe vencer la resistencia al paso del aire a través de las vías aéreas. En condiciones fisiológicas, la resistencia de las vías aéreas es insignificante, pero se incrementa bastante en procesos patológicos que afectan a la caja torácica y trastornos que afectan al flujo de aire por las vías aéreas. De la resistencia total que se genera en el tejido pulmonar, el 80 % se debe a la resistencia de las vías aéreas y un 20 % a la resistencia propia del pulmón, luego la resistencia de las vías aéreas es el principal componente de la resistencia pulmonar total. El paso del aire a través de las vías aéreas genera unos flujos de aire que pueden ser de varios tipos: laminar, turbulento y transicional.

Flujo laminar

Cuando el aire pasa a través de un tubo se provocan diferencias de presión entre sus extremos. Esta diferencia de presión depende de la velocidad del flujo de aire y del tipo de flujo de aire. Si el aire pasa por un tubo a una velocidad lenta, las líneas de corriente del aire son paralelas y entonces el flujo es laminar. Se observa este tipo de flujo en los bronquios.

El volumen del flujo laminar según la ley de Poiseuille es:

$$V = \frac{P\pi r^4}{8\eta l}$$

donde P es la presión propulsora, r el radio, η es la viscosidad y l longitud.

El flujo laminar se caracteriza porque la velocidad en el centro del tubo es mayor que en los laterales del mismo. Esta velocidad es cambiante a través del diámetro del tubo y se describe un perfil de velocidad.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Flujo turbulento

La presión que se genera en un tubo es proporcional a la velocidad del flujo, o bien a su cuadrado, según la siguiente ecuación:

$$P = Kv^2$$

donde P es la presión, v velocidad y K una constante.

Sin embargo, la viscosidad del gas pierde importancia, en cambio, a una caída de presión con un flujo determinado es mayor la velocidad a medida que aumenta la densidad del gas. En un lugar determinado de un tubo, el flujo es turbulento cuando el número de Reynolds es de 2000, o bien la velocidad del flujo es alta o el diámetro del tubo es grande. El flujo es turbulento en la tráquea, donde la velocidad y el diámetro son grandes.

El **flujo transicional** se provoca cuando hay una bifurcación en un tubo, este tipo de flujo se produce en el aparato respiratorio, cada vez que hay dicotomizaciones en las vías aéreas.

La contracción o relajación del músculo liso que bordea las vías aéreas de los bronquiolos modifica la resistencia de las vías aéreas. El músculo liso está bajo control del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, y hormonas circulantes.

TRABAJO RESPIRATORIO

El movimiento de los pulmones y de la caja torácica para producir la inspiración requiere realizar un trabajo por parte del organismo. El trabajo mecánico se puede medir como la presión por el volumen.

El trabajo total efectuado durante la respiración es el conjunto de los trabajos: 1) para vencer las fuerzas elásticas de tejido pulmonar y de la caja torácica y 2) para superar la resistencia de las vías aéreas y desplazar los pulmones y la caja torácica. En la figura 30.8 está representado el trabajo que supone cada uno de los pasos que se desarrollan en el pulmón.

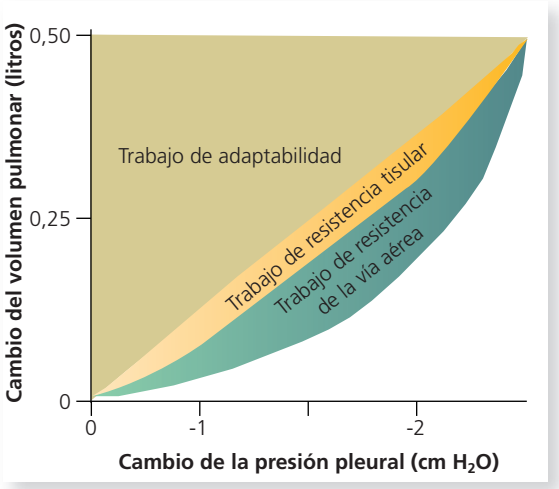


Figura 30.8 Representación gráfica de los trabajos de adaptabilidad, de resistencia tisular y de resistencia de las vías aéreas.

El trabajo que realizan los músculos respiratorios para producir la inspiración es proporcional a la variación de presión con relación al cambio de volumen de ventilación pulmonar. Por otro lado, el cambio de presión intrapulmonar es necesario para vencer la retracción elástica de la pared torácica y del parénquima pulmonar, y superar la tensión superficial de los alveolos.

El trabajo de la resistencia al proceso respiratorio es el necesario para vencer la resistencia de las vías aéreas y la resistencia al desplazamiento de los pulmones y de la caja torácica contra las fuerzas de fricción de los mismos. En condiciones fisiológicas es mayor el trabajo que se efectúa para vencer la resistencia a las vías aéreas que para superar la resistencia tisular. La resistencia tisular se eleva cuando hay una alteración en el tejido pulmonar, y la resistencia en las vías aéreas aumenta cuando hay algún proceso que obstruye dichas vías. Es más frecuente el segundo caso, apareciendo en procesos patológicos como en el asma.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Ganong, W.F. *Fisiología Médica*. 25ª ed., 2016. Ed. McGraw-Hill. México.
- Halpern, D.; Fujioka, H.; Takayama, S. y Grotberg, J.B. "Liquid and surfactant delivery into pulmonary airways". *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2008. 30; 163(1-3): 222-31.
- Heil, M.; Hazel, A.L. y Smith, J.A. "The mechanics of airway closure". *Respir. Physio.l Neurobiol*. 2008. 30; 163(1-3): 214-21
- Hopper, K. y Powell, LL. "Basics of mechanical ventilation for dogs and cats". *Vet. Clin. North Am Small Anim. Pract*. 2013; 43(4): 955-69.
- Powers, S.K.; Wiggs, M.P.; Sollanek, K.J. y Smuder, A.J. "Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect". *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2013; 305(5): R464-77.
- Reece, W.O. *Dukes Fisiología de los animales domésticos*. 12ª ed., 2004. Ed. Acribia.
- Scarpelli, E.M. "Physiology of the alveolar surface network". *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol*. 2003; 135(1): 39-104.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. 6ª ed., 2014, Ed. Médica Panamericana Buenos Aires.
- West, J.B. *Fisiología Respiratoria: fundamentos*. 7ª ed., 2012. Ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams y Wilkins.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 31

Intercambio de gases a través de la membrana respiratoria

Marcel Jiménez Farrerons

Contenidos:

- **Intercambio de gases en la membrana respiratoria.**
- **Cociente respiratorio.**
- **Presiones parciales.**
- **Difusión de gases en los líquidos.**
- **Aire alveolar.**
- **Intercambio alveolo-sangre.**
- **Factores que influyen en el intercambio gaseoso difusión.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El oxígeno es imprescindible para el correcto funcionamiento celular, incluida la formación de energía en forma de ATP en condiciones aeróbicas. El dióxido de carbono es consecuencia del metabolismo celular. Los organismos unicelulares captan el oxígeno y eliminan el dióxido de carbono directamente al medio externo. En cambio, los animales domésticos requieren de un sistema de intercambio mucho más complejo que incluye funciones integradas como son la mecánica respiratoria, el intercambio gaseoso y el transporte de gases hasta los tejidos. En este capítulo se explica brevemente los mecanismos relacionados con el intercambio gaseoso, cuyo objetivo fundamental es captar oxígeno del aire y eliminar el dióxido de carbono.

INTERCAMBIO DE GASES A TRAVÉS DE LA MEMBRANA RESPIRATORIA

En el capítulo anterior se vio cómo la mecánica respiratoria era responsable de asegurar una correcta ventilación pulmonar. Sin embargo, esta es únicamente la primera etapa de la función respiratoria. Para completarse el oxígeno debe difundir a través de la membrana respiratoria, tiene que ser transportado por la sangre a los tejidos, acceder al espacio extracelular para entrar en las células donde será consumido en las mitocondrias. El dióxido de carbono sigue un recorrido inverso.

El mecanismo fundamental que permite el paso de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria y de los tejidos es la **difusión pasiva**. En este capítulo se expondrá de manera abreviada los conceptos relacionados con el intercambio de gases de cara a entender la fisiología respiratoria y, a la vez, presentar los posibles mecanismos relacionados con la disfunción en el intercambio gaseoso.

COCIENTE RESPIRATORIO

Cuando el organismo está en una situación de equilibrio, el consumo de oxígeno por parte de las células es exactamente igual al oxígeno que se ha intercambiado a nivel pulmonar. Dicho de otra manera, el oxígeno consumido debe ser por unidad de tiempo igual al oxígeno que se añade a la sangre. De igual forma, el dióxido de carbono producido a nivel celular que entra en la sangre equivale al dióxido de carbono eliminado por la respiración. Este equilibrio se refiere a una unidad de tiempo determinada, aunque pueden ocurrir desequilibrios momentáneos. La ratio entre el consumo de O_2 y la producción de CO_2 se denomina **cociente respiratorio** (en inglés RQ) (RQ = CO_2 producido/O_2 consumido) y no tiene por qué ser 1. En realidad el RQ depende de la dieta y en la especie humana la media es 0,8, es decir 8 moléculas de CO_2 son producidas por cada 10 de O_2 consumidas

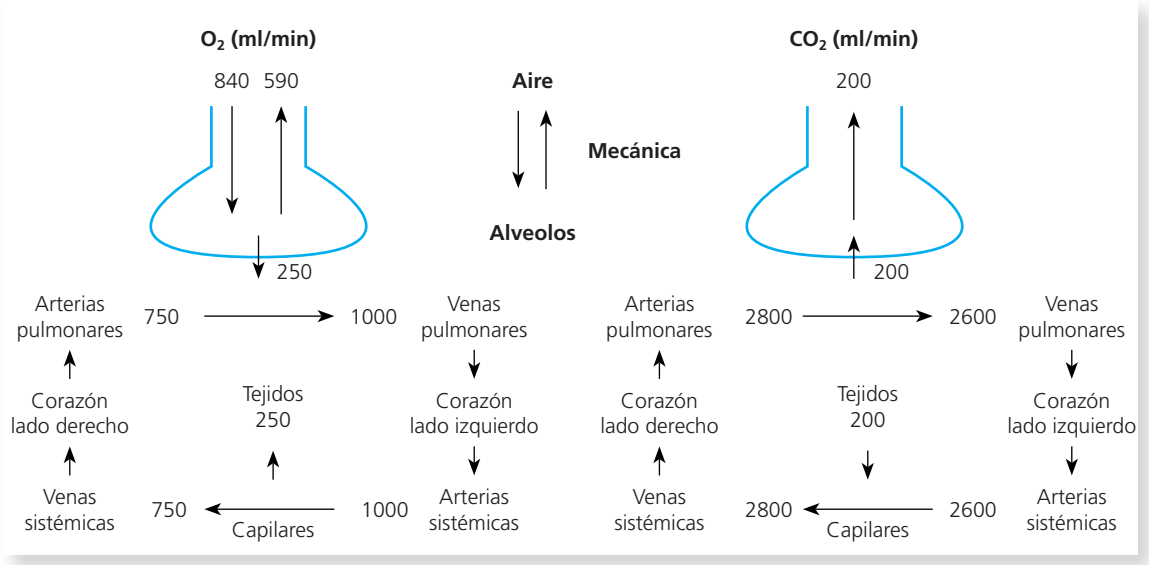


Figura 31.1 Consumo de O_2 y producción de CO_2 en un minuto. En este ejemplo, en un minuto se consumen 250 ml de O_2 y se producen 200 ml de CO_2, lo que se traduce en un cociente respiratorio de 0,8. Todo el CO_2 producido es eliminado por el sistema respiratorio y todo el O_2 consumido es intercambiado a nivel pulmonar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(RQ = 1 carbohidratos, RQ = 0,7 lípidos, RQ = 0,8 proteínas). En la figura 31.1 se muestra un ejemplo de intercambio de O_2 y CO_2 entre el aire, el alveolo, la sangre y el tejido durante un minuto, con un RQ medio de 0,8. Alteraciones referentes a la ventilación, intercambio, transporte o metabolismo pueden producir alteraciones en el equilibrio.

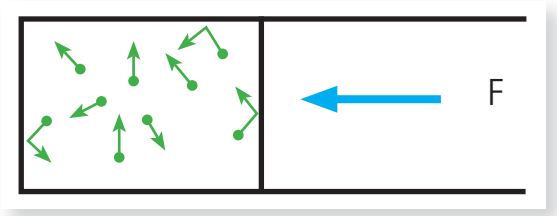


Figura 31.2 La presión del gas es igual a la fuerza ejercida por el émbolo.

PRESIONES PARCIALES

Las moléculas de un gas se mueven aleatoriamente, de manera que la presión de un gas depende de la fuerza de sus moléculas. En la figura 31.2 se representa un gas en un recipiente determinado. El émbolo puede comprimir o descomprimir el gas, incrementando o reduciendo el volumen. La presión del gas en el recipiente es igual a la fuerza que hay que hacer para igualar la fuerza del impacto de las moléculas en un área determinada.

Dos factores son esenciales para entender la presión:

1) La temperatura, puesto que a mayor temperatura mayor energía cinética y más impactos se producen, en cuyo caso incrementa la presión.
2) El número de moléculas que hay en un volumen determinado, es decir, su concentración. En este caso, a mayor concentración más moléculas impactan y la presión es por tanto mayor.

Con estos conceptos se puede entender la ley de los gases ideales también denominada ley de los gases perfectos. Dicha ley establece una relación entre presión (P), volumen del gas (V), número de moles (n), constante de los gases ideales R y temperatura T de manera que

$$PV = nRT$$

n/V es, por tanto, la concentración de moléculas en un volumen determinado. Teniendo en cuenta estos factores, el aire atemperado o calentado por las vías aéreas superiores llegará a la zona de intercambio a una temperatura cercana a 37 °C. Además, la concentración de cada uno de los gases en el aire alveolar en situaciones fisiológicas siempre será la misma, lo que asegura una presión constante para cada uno de ellos. Veamos cómo se puede entender mejor esta relación.

Según la **ley de Dalton**, en una mezcla de gases la presión ejercida por un gas es independiente de los otros gases. Esto es debido a que normalmente las moléculas de un gas no interaccionan con las otras y, por tanto, la presión de la mezcla es igual a la suma de las **presiones parciales** individuales de cada gas. Las presiones parciales son por tanto (asumiendo a igual temperatura) proporcionales a la concentración del gas. Para denominar una presión parcial se usa una P seguida del símbolo químico del gas (PO_2, PCO_2). A nivel del mar la presión atmosférica es de 760 mmHg. El aire contiene principalmente $N_2 \approx 79$ % y $O_2 \approx 21$ %, por lo que se puede asumir que la PO_2 en el aire que se respira es de 160 mmHg (760 x 21/100) a nivel del mar. La PCO_2 es comparativamente mucho más baja, 0,3 mmHg. Estos valores son muy importantes para entender el intercambio de gases, puesto que el gas pasará las membranas por difusión, de manera que siempre irá de la zona de mayor presión (más concentrada) a la zona de menor presión (menos concentrada).

DIFUSIÓN DE LOS GASES EN LOS LÍQUIDOS

Cuando un gas, como por ejemplo el aire, está expuesto a un líquido, las moléculas de este gas se disuelven en el líquido formando una solución. Según la **ley de Henry,** la cantidad de gas disuelto será proporcional a la presión parcial del gas. Así, por ejemplo, si se expone agua al aire, las moléculas de O_2 que impacten con el agua se irán progresivamente disolviendo en el agua hasta alcanzar un equilibrio. El equilibrio se alcanza cuando la PO_2 del aire y del agua sea la misma (en este caso 160 mmHg). Al revés también ocurre, es decir, cuando un gas está disuelto en un líquido y se expone al aire, las moléculas disueltas en el gas pasan al aire en función del gradiente de presión. Estos fenómenos ocurren en el pulmón y son la base del intercambio de gases bidireccional entre el aire alveolar y la sangre de los capilares pulmonares. Exactamente el mismo fenómeno ocurre entre la sangre de los capilares, el fluido extracelular e intracelular. Es importante tener en cuenta que para los gases se usa el concepto presión parcial y no concentración. Esto es debido a que la concentración que se alcance dependerá de la solubilidad

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

del gas en el medio. Por ejemplo, si un líquido es expuesto a dos gases con la misma presión parcial pero con diferente solubilidad, el equilibrio se alcanzará cuando la presión parcial de ambos sea la misma en el aire y en el agua. Esto no quiere decir que la concentración sea la misma para los dos gases, puesto que a mayor solubilidad, mayor será la concentración del gas. Hay que tener en cuenta que la solubilidad del CO_2 en el agua es más elevada que la del O_2. En este caso, suponiendo igual presión, la concentración de CO_2 sería más grande que la de O_2.

AIRE ALVEOLAR

Se van a utilizar los conceptos expuestos anteriormente para precisar cómo funciona el intercambio gaseoso en el alveolo. En el alveolo, la PO_2 es de 105 mmHg y la PCO_2 es de 40 mmHg. Esto es debido a que el aire alveolar no tiene la misma composición que el aire atmosférico (PO_2 = 160 mmHg a nivel del mar). Es importante tener en cuenta que el aire alveolar es aire externo saturado en vapor de agua, al que se le ha sustraído en parte el O_2 y se le ha añadido CO_2. Por tanto, la PO_2 será inferior al aire externo y la PCO_2 será mayor que el aire externo. Hay que tener en cuenta que el aire alveolar tampoco será igual al aire espirado, puesto que este es una mezcla entre el aire alveolar y el que encontramos en los conductos formados por los diferentes espacios muertos cuya composición es similar a la del aire externo.

Los valores que van a determinar la PO_2 a nivel alveolar van a ser:

1) La concentración de PO_2 en el aire atmosférico.
2) La ventilación alveolar.
3) El consumo de O_2 por parte del organismo.

La disminución de la PO_2 ocurre de manera natural con las alturas. Como se ha comentado anteriormente, la PO_2 a nivel del mar es de 160 mmHg, sin embargo, y teniendo en cuenta la misma proporción en la composición de los gases, la presión atmosférica disminuye con la altura y la PO_2 se reduce proporcionalmente. Por ejemplo, a 5500 metros de altura sobre el nivel del mar, la presión atmosférica disminuye a la mitad y, por lo tanto, la PO_2 es de 80 mmHg. Esta disminución en la PO_2 del aire externo va a disminuir la PO_2 alveolar dificultando el intercambio gaseoso y provocando una hipoxia hipobárica. Solamente los cambios fisiológicos asociados a la hipoxia (eritropoyetina, etc.) permiten a la larga una aclimatación a las alturas.

Una disminución de la ventilación puede producir también una caída de la PO_2 alveolar. Por ejemplo, cualquier causa que dificulte el paso del aire a través de las vías respiratorias (broncoconstricción o incremento del moco) incrementará la resistencia y, por lo tanto, dificultará la renovación del aire alveolar. El aire fresco del exterior es necesario para mantener una PO_2 elevada. De la misma manera, una disminución en la ventilación producirá un incremento de la PCO_2 alveolar.

Tal y como se ha comentado anteriormente, el consumo de O_2 por parte de los tejidos debe ser proporcional al O_2 que entra en el organismo por vía respiratoria. Si de repente, por cualquier causa, se consume más O_2 (incremento del metabolismo) esto repercutirá en una reducción de la PO_2 alveolar. En este caso se puede aplicar la misma regla pero al revés para el CO_2. Es decir, un incremento en el metabolismo producirá una mayor producción de CO_2. Así pues, decimos que hay **hipoventilación** cuando el intercambio no es suficiente para eliminar el CO_2 producido, incrementando la PCO_2 alveolar. Al contrario, cuando hay **hiperventilación** la ventilación es mayor que el CO_2 producido y se produce reducción de la PCO_2 alveolar. Hay que tener en cuenta que estos conceptos son relativos al metabolismo y no tienen nada que ver con el incremento de la ventilación producido, por ejemplo, durante el ejercicio, puesto que en este caso el incremento metabólico está compensado con un incremento en la ventilación y la ratio se mantiene constante. De forma práctica se puede calcular que la PCO_2 alveolar será igual a la producción de CO_2 dividida por la ventilación alveolar. Durante el ejercicio, el incremento de ventilación alveolar compensa la mayor producción de CO_2, manteniendo constante la PCO_2 alveolar. En cambio, el veterinario debe asociar alteraciones centrales o periféricas (a nivel de los nervios o músculos respiratorios) o incluso obstrucciones severas de las vías que puedan producir hipoventilación y por tanto incrementar la PCO_2 alveolar y reducir la PO_2, comprometiéndose el correcto intercambio gaseoso. Una manera de combatir la hipoventilación es hacer respirar al animal oxígeno puro, lo que incrementa la presión alveolar de oxígeno.

INTERCAMBIO ALVEOLO-SANGRE

La **ley de Fick** explica el mecanismo de difusión. Así pues, experimentalmente se demuestra que el flujo (F) de un gas será igual al coeficiente de difusión (D), multiplicado por la diferencia de concen-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tración de un lado (compartimento 1 (C1)) y el otro (compartimento 2 (C2)) de la membrana:

$$F = D \cdot (C1 - C2)$$

Si se analiza esta ley se ve que debe haber diferencia de concentración para que se produzca flujo. Dicho de otra manera, si la concentración es la misma de un lado y otro de la membrana (C1 = C2), el flujo será nulo. Hay que tener en cuenta que el sentido del flujo siempre es de la zona más concentrada a la zona menos concentrada, por tanto, si C1>C2 el flujo irá del compartimento 1 al 2.

Finalmente, la permeabilidad dependerá de la molécula (en este caso del gas y de su **coeficiente de solubilidad** en la membrana respiratoria) y de la energía cinética con que se muevan las partículas, es decir, de la temperatura.

Si se aplican estos conceptos al intercambio de gases entre alveolo y sangre (figura 31.3), la sangre que entra por los capilares pulmonares es sangre venosa sistémica. Puesto que viene de los tejidos, la sangre es relativamente rica en CO_2 (PCO_2 = 46 mmHg) y pobre en oxígeno (PO_2 = 40 mmHg). Se recuerda que a nivel del mar y en situación de reposo la PO_2 alveolar es de 105 mmHg y la PCO_2 es de 40 mmHg. Existe un gradiente de presión entre el alveolo y la sangre, de manera que según el mecanismo de difusión las moléculas de gas se desplazarán de la zona de mayor presión a la zona de menor presión. El gradiente llevará a que las moléculas de O_2 se desplacen del alveolo a la sangre y las moléculas de CO_2 vayan en sentido contrario, es decir, de la sangre al alveolo. Se produce flujo mientras exista diferencia de concentración. Así pues, en el recorrido del capilar la PCO_2 va disminuyendo progresivamente, mientras que la PO_2 va aumentando progresivamente hasta alcanzar concentraciones iguales que en el aire alveolar. Este equilibrio se alcanza en situación de reposo en una fracción relativamente pequeña del recorrido total. A partir de este punto, el flujo es cero puesto que las presiones parciales de cada lado de la membrana son las mismas. El hecho de que en la situación de reposo el equilibrio se alcance relativamente pronto supone un margen de seguridad en la cinética de difusión que puede ser usado en caso necesario, como por ejemplo durante el ejercicio. La consecuencia final es que la sangre abandona el pulmón con una PO_2 y PCO_2 igual al aire alveolar, teniendo en cuenta las posibles variaciones expuestas en el párrafo anterior.

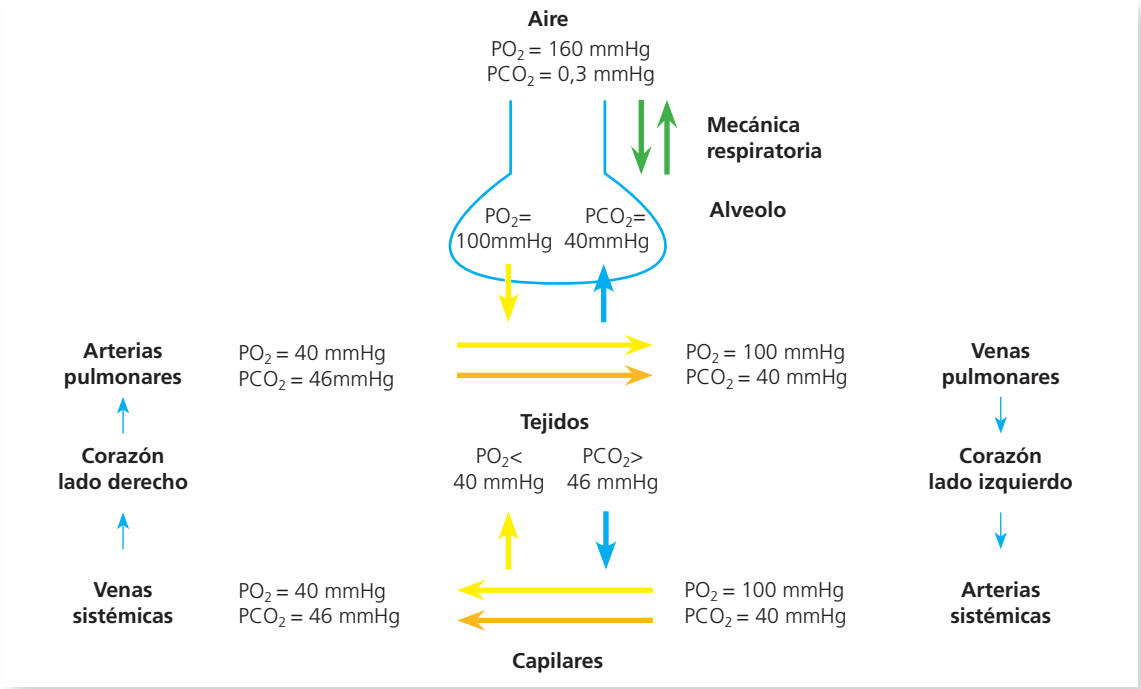


Figura 31.3 Presiones de O_2 y CO_2 que explican el intercambio gaseoso. En el esquema se muestra el intercambio a nivel alveolar y a nivel de los tejidos. Los gases van del comportamiento de mayor presión al de menor presión. Siguiendo este principio, el oxígeno accede a la mitocondria (PO_2 < 5 mmHg) en los tejidos desde el aire alveolar (PO_2 = 100 mmHg). En cambio, la mayor PCO_2 se encuentra a nivel de los tejidos, lo que determina el gradiente necesario para que se elimine en el alveolo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL INTERCAMBIO GASEOSO

Teniendo en cuenta los conceptos explicados anteriormente, se podría decir que la difusión del gas va a depender de la diferencia de presión, de la permeabilidad, pero también del espacio físico donde se produce el intercambio. En este sentido, la estructura anatómica altamente ramificada y una membrana respiratoria de espesor reducido contribuyen decisivamente al correcto intercambio gaseoso. Por tanto, si se reformula la ecuación o ley de Fick se ve que:

$$F = D \cdot \Delta P \cdot (S/E)$$

donde F es el flujo neto de un gas, D corresponde a la permeabilidad que está asociada al coeficiente de solubilidad en la membrana, ΔP es la diferencia de presión de un lado y otro de la membrana, S es la superficie de intercambio y E es el espesor o grosor de la membrana respiratoria.

Los alveolos son los sacos finales de la ramificación. La **membrana respiratoria** es el conjunto de estructuras que separan la luz alveolar de la sangre y consta de los siguientes elementos:

1) Epitelio monoestratificado plano alveolar, formado por neumocitos tipo I.
2) Membrana basal del epitelio alveolar.
3) Espacio intersticial.
4) Membrana basal del endotelio.
5) Célula endotelial.

En la figura 31.4 se muestra una imagen histológica de pulmón de perro y se detalla la estructura de la membrana respiratoria. Normalmente, el grosor de la membrana respiratoria (E) es lo suficientemente pequeño (inferior a 1 µm) como para permitir una correcta difusión de O_2 y CO_2. Además, la extensa ramificación del sistema respiratorio permite una gran superficie de intercambio (S) necesaria para realizar un correcto intercambio gaseoso (figura 31.5). Cuando se reduce la superficie de intercambio o bien se engruesa la membrana respiratoria, la difusión puede comprometerse. Por ejemplo, en un edema pulmonar (acúmulo de líquido en el espacio intersticial) o bien en una fibrosis intersticial (fibrosis pulmonar) incrementa el grosor de la membrana respiratoria lo que dificulta la difusión sobre todo de oxígeno (figura 31.5). Hay que tener en cuenta que el coeficiente de solubilidad es 20 veces mayor para el CO_2 que para el oxígeno, lo que permite que en ciertas situaciones patológicas se comprometa el intercambio de O_2 y no el de CO_2. La diferencia en el coeficiente de solubilidad explica por qué es necesario un mayor gradiente de presión para el O_2 (65 mmHg = 105-40) que para el CO_2 (6 mmHg = 46-40).

Otro de los problemas que pueden alterar el intercambio gaseoso es la alteración de la **ratio entre ventilación alveolar y la perfusión sanguínea** de los alveolos, que denominaremos V/P (ventilación/perfusión). Para que se produzca un correcto intercambio gaseoso, cada uno de los cientos de millones de alveolos debe estar correctamente perfundido para, de manera ideal, producir un correcto intercambio en la gran mayoría de ellos

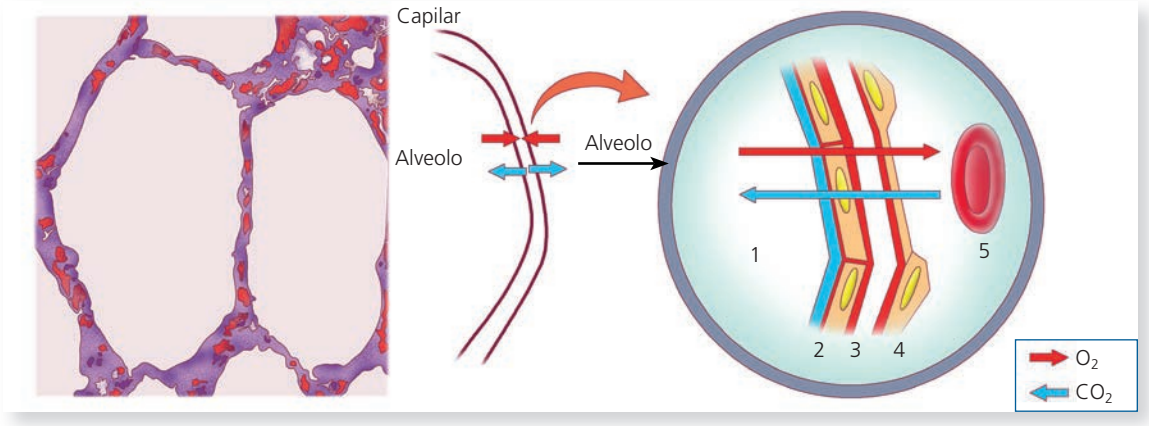


Figura 31.4 Imagen histológica del pulmón de perro, donde se observan los alveolos pulmonares. A la izquierda, tinción hematoxilina/eosina (cortesía de los Dres. M. Pumarola y Fernández Flores). A la derecha, esquema de la membrana respiratoria donde se produce el intercambio gaseoso entre el aire alveolar y la sangre: 1: Alveolo. 2: Epitelio alveolar sobre la membrana basal. La luz está recubierta por el surfactante (representado en azul) que impide el colapso. 3: Espacio intersticial. Presenta habitualmente un grosor limitado. 4: Endotelio que reposa sobre la membrana basal. 5: Sangre representada con un eritrocito.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

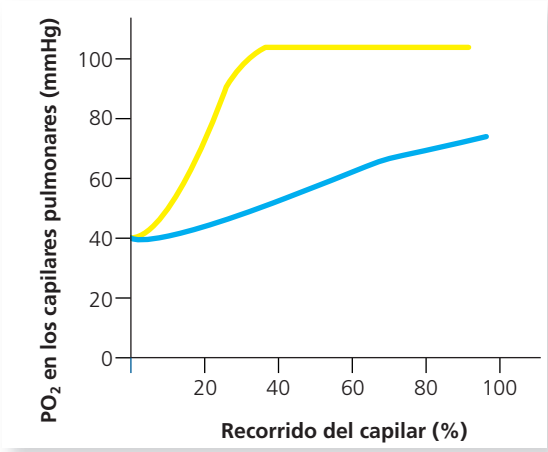


Figura 31.5 Cambios en la PO_2 en los capilares pulmonares. En condiciones normales (amarillo) existe un recorrido de seguridad elevado para alcanzar el equilibrio. El incremento del grosor de la membrana puede comprometer la difusión (azul) y hacer que el intercambio se produzca de manera adecuada, reduciéndose la PO_2.

(figura 31.6). Sin embargo, esto no siempre ocurre ni tan siquiera de forma fisiológica. Si se abordan los posibles extremos puede ocurrir que:

1) Exista una correcta ventilación sin perfusión sanguínea (V/P elevada).
2) No exista ventilación pero sí exista perfusión (V/P disminuida) (figura 31.6).

El primer caso se puede dar, por ejemplo, cuando ocurre una trombosis pulmonar que impide la perfusión de parte de un pulmón, produciéndose un incremento del cociente V/P, debido a la disminución de la perfusión. Si se produce una obstrucción de las vías aéreas o bien muchos alveolos están obstruidos o incluso colapsados, se produce una tendencia a la disminución del cociente V/P. Si disminuye la ventilación, el aire alveolar tiende a equilibrarse con el capilar, de manera que disminuye la PO_2 alveolar, mientras que la PCO_2 alveolar se incrementa. En este caso, los valores de PO_2 y PCO_2 venosos y arteriales tienden a igualarse porque no hay intercambio. En cambio, cuando disminuye la perfusión, el aire alveolar tiende a tener una composición más cercana al aire externo puesto que el volumen de sangre que llega a la membrana respiratoria es menor, dificultando el intercambio. En estas circunstancias la sangre que perfunda el pulmón se equilibrará con el aire alveolar y su composición será rica en O_2 y pobre en CO_2. De todas maneras, si la perfusión es baja, la cantidad total intercambiada de O_2 y CO_2 no será suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del animal. El trabajo del veterinario consiste en tener la capacidad de distinguir cuál es la causa del problema y, si es necesario, analizar los valores de PO_2 y PCO_2 en la sangre arterial. Hay que tener en cuenta que estos valores reflejan muy bien el intercambio gaseoso. Por ejemplo, durante la anestesia o la terapia con oxígeno se incrementa la PO_2 alveolar y, por tanto, si el intercambio es correcto, también incrementará la PO_2 en la sangre arterial. En cambio la PO_2 de la sangre arterial se incrementará en menor medida si existe un *shunt* o circuito venoso-arterial que hace que parte de la sangre venosa ingrese en

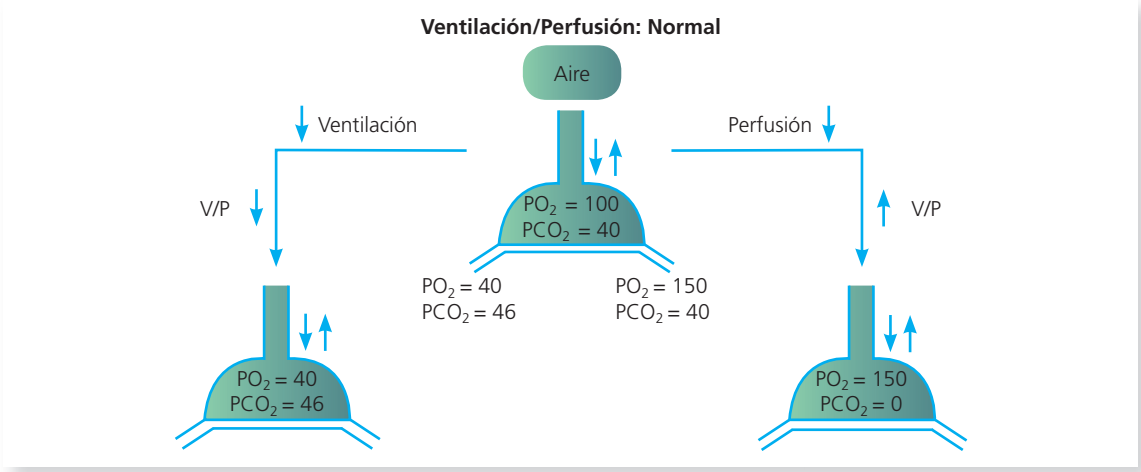


Figura 31.6 Cambios en PO_2 y PCO_2 alveolar en una ventilación/perfusión normal y en dos casos de disminución de la ventilación (izquierda), donde se observa una reducción de la PO_2 e incremento de la PCO_2, y de la perfusión (derecha), donde se observa un incrementos de la PO_2 y una drástica reducción de la PCO_2. La ilustración corresponde a valores hipotéticos de casos extremos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el circuito arterial sin pasar por la zona de intercambio.

En general, se podría decir que el cociente V/Q debe ser cercano a 1. Sin embargo, existen diferencias regionales en el pulmón sano clasificadas como zonas I, II y III. La zona I corresponde al vértice, que es una zona hipoperfundida con un cociente V/P más alto. Esta zona forma parte del espacio muerto fisiológico, donde a pesar de haber ventilación la perfusión es más baja. La zona III corresponde a la base donde el aire llega con más dificultad y la presión alveolar es menor. Esta zona tiene un cociente V/P más bajo. Finalmente la zona intermedia (zona II) presenta normalmente un cociente cercano a 1.

BIBLIOGRAFÍA

- West, J.B. *Respiratory Physiology-The essentials*. 2008. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.
- West, J.B. "A Web-based course of lectures in respiratory physiology". *Advances in Physiology Education*. 2011, Vol. 35, nº 3, 249-251; DOI: 10.1152/advan.00042.2011

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 32

Transporte de gases a través de la sangre

Nyurky Matheus Cortez

Contenidos:

- **Mecanismos de transporte de O_2 por la sangre.**
- **Curva de disociación de la hemoglobina.**
- **Factores que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.**
- **Mecanismo de transporte de CO_2 por la sangre.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El oxígeno es el aceptor final de electrones en la cadena respiratoria, por lo tanto, su disponibilidad resulta vital para la salud de los animales. Uno de los factores que influye en el aporte de oxígeno a los tejidos es la capacidad de la sangre para transportarlo y esta capacidad está determinada por la cantidad de oxígeno que se disuelva, la concentración de hemoglobina en sangre y la afinidad de esta proteína por el oxígeno.

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE O_2 POR LA SANGRE

El oxígeno en la sangre se transporta en dos formas:

1) En disolución física en el plasma.
2) Unido a la proteína transportadora, hemoglobina.

Disolución física en el plasma

El oxígeno es poco soluble en el plasma, debido a que su coeficiente de disolución (α) en este líquido es de 0,024, lo que posibilita que el oxígeno disuelto en el plasma a 760 mmHg sea igual a 2,44 ml de O_2 por cada 100 ml de plasma. Como la disolución del O_2 en el plasma es una función rectilínea, dependiente de la presión parcial de oxígeno, tenemos que a una PO_2 arterial normal (95 mmHg), la disolución del oxígeno es del orden de los 0,3 ml O_2 por 100 ml de plasma (0,3 vol/por 100), cantidad insuficiente para suplir los requerimientos metabólicos del organismo.

Durante la actividad física vigorosa, la liberación de oxígeno por la hemoglobina (Hb) aumenta unas tres veces, la cantidad de oxígeno transportada en el plasma en estado disuelto disminuye a 1,5 % del 3 % que se transporta por esta vía.

Por esta razón, la mayoría de los animales requieren de la segunda forma de transporte, la unida a la proteína hemoglobina y este mecanismo es responsable del restante 97 % del transporte del O_2.

Sin un transportador de O_2 como la Hb, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido, lo que obligaría a tener una bomba de alta presión, un flujo de sangre turbulento y un gran desacople ventilación-perfusión.

Unión del oxígeno con la hemoglobina

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en altas concentraciones y de manera exclusiva de los eritrocitos; es una de las proteínas más estudiadas y mejor caracterizada, sus estudios datan desde el siglo XIX, de hecho, en 1849 se convirtió en la primera proteína en ser cristalizada y asociada con una función fisiológica específica. Su estructura se estableció en 1960 y desde entonces se conoce que está formada por cuatro cadenas polipeptídicas (globinas), unidas por enlaces no covalentes. A cada una de estas cadenas se une un núcleo prostético coloreado (un grupo prostético es la porción no polipeptídica de una proteína) y el grupo hemo, que representa el 4 % de la molécula de hemoglobina y cuyo átomo de hierro ferroso (+2) es capaz de unirse de forma reversible al oxígeno (figura 32.1). El grupo hemo es un factor fundamental en la regulación de la tasa de síntesis de la globina.

Las cuatro unidades de la hemoglobina colaboran para la fijación de oxígeno; así, con cada oxígeno que se una a la hemoglobina aumenta la afinidad de esta para el oxígeno (ver capítulo 18).

El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (+2) y puede formar cinco o seis enlaces de coordinación, dependiendo de la unión del O_2 (u otro ligando) a la Hb (oxiHb, desoxiHb). Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada histidina proximal. Finalmente, el sexto enlace del átomo ferroso es con el O_2, que además está unido a un segundo imidazol de una histidina denominada histidina distal. Tanto el quinto, como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina.

CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Los cambios en la saturación en la molécula de hemoglobina (oxiHb) se representan en la curva de disociación de la hemoglobina (figura 32.2), la cual depende de los cambios en la presión parcial de O_2 (PO_2).

La afinidad de la Hb por el O_2 se expresa en términos de la PO_2 en que se produce una saturación del 50 % de la Hb (P_{50}). Este valor corresponde a 27 mmHg aproximadamente. Una P_{50} alta corresponde a un mayor porcentaje de saturación de la Hb y una afinidad por el O_2 baja; y viceversa, una P_{50} baja corresponde a un menor porcentaje de saturación y una afinidad por el O_2 alta.

La Hb está saturada 98 % en los pulmones (donde la PO_2 es mayor) y solo 33 % en los tejidos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

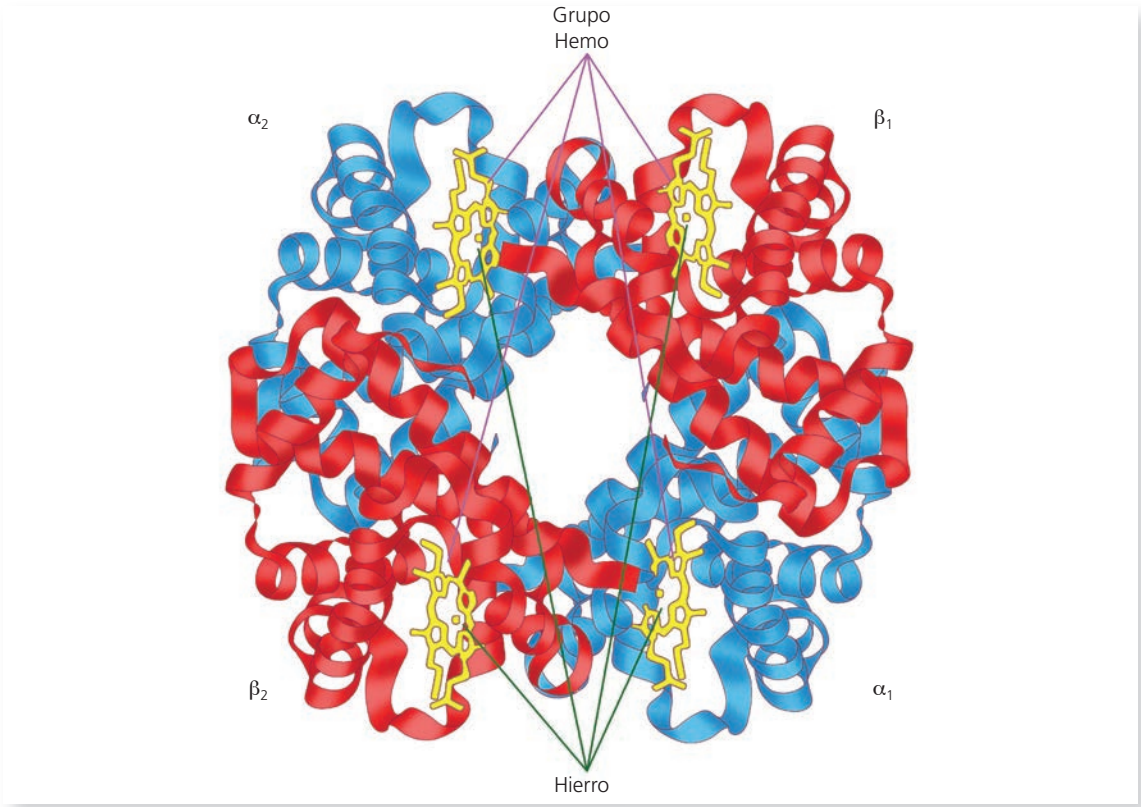


Figura 32.1 La molécula de hemoglobina está formada por 4 subunidades proteicas, dos subunidades α y dos subunidades β, unidas cada una por enlaces no covalentes a un grupo hemo que contiene hierro. Las subunidades αβ están unidas por enlaces iónicos y puentes de hidrógeno, mientras que los dos dímeros α o β están unidos débilmente por medio de enlaces polares, lo que indica que pueden separarse uno del otro. Estas interacciones débiles dan origen a diferentes posiciones relativas en la desoxi y oxihemoglobina. La Hb tiene dos formas, la T y la R. En la forma T, tensa o desoxi de la hemoglobina, los dos dímeros (αβ) interactúan por medio de una red de enlaces iónicos y puentes de hidrógeno, que impiden el movimiento de las cadenas polipeptídicas. La forma T posee, por tanto, baja afinidad por el oxígeno. En la forma R o relajada, la unión del oxígeno a la hemoglobina causa la ruptura de algunos de los enlaces iónicos y puentes de hidrógeno que existen entre el dímero (αβ), en la cual el polipéptido posee mayor libertad de movimiento, de ahí que esta forma sea más afín por el oxígeno. Modificada de https://commons.wikimedia.org.

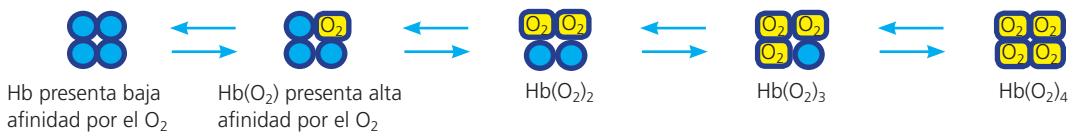
(donde la PO_2 es menor) en animales que viven a nivel del mar, de manera que esta proteína cede casi el 70 % de todo el O_2 que puede transportar. La curva de disociación de la Hb es sigmoidea, la porción de crecimiento exponencial (pendiente de la curva) se encuentra en las zonas de baja PO_2 (tejidos), lo que significa que pequeños aumentos en la PO_2 dan lugar a grandes incremento en la saturación de la Hb y disminuciones relativamente pequeñas en la PO_2 dan lugar a grandes incrementos en la cesión de O_2.

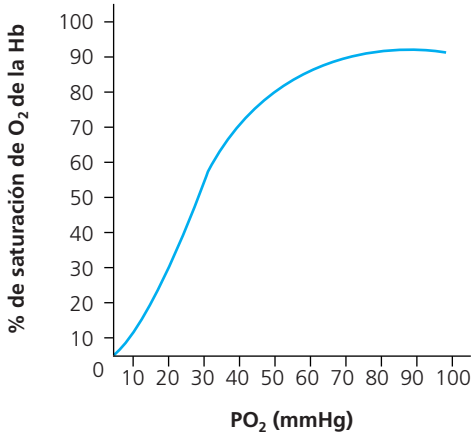
Por otra parte, la porción de equilibrio en la curva sigmoidea (fase de estabilización gradual) se encuentra en las zonas de PO_2 elevada entre 60 y 70 mmHg, se conoce como franja de PO_2 y es cuando el O_2 pasa a los tejidos. En este punto, la Hb está prácticamente saturada y la curva tiende hacerse plana. Pequeñas disminuciones en la PO_2 no comprometen seriamente la capacidad de la Hb para fijar O_2.

A una PO_2 de 40 mmHg la oxiHb cede 25 % del oxígeno; es decir, presenta un 75 % de saturación. A mayor tasa metabólica tisular, menor es PO_2 y aumenta la cantidad de O_2 que cede la hemoglobina al tejido. El punto crítico de PO_2 entre 100 y 60 mmHg indica que es reducida la cantidad de O_2 cedido por cada mmHg que disminuye la PO_2.

Adicionalmente, la curva revela que a bajas PO_2, la fijación de O_2 es relativamente débil (menor afinidad), mientras que a altas PO_2 la fijación es fuerte (mayor afinidad). Lo anterior refleja el mecanismo de cooperatividad de la Hb, por el cual la oxigenación de un grupo hemo eleva la afinidad del oxígeno por el segundo grupo y así sucesivamente, lo que explica la forma sigmoidal de la curva de disociación de la Hb.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.





PO_2 (mmHg)	% Sat de Hb	O_2 disuelto (ml/dl)
10	13,5	0,03
20	35	0,06
30	57	0,09
40	75	0,12
50	83,5	0,15
60	89	0,18
70	92,7	0,21
80	94,5	0,24
90	96,5	0,27
100	97,5	0,3

Figura 32.2 Representación esquemática de la curva de disociación de la oxihemoglobina. La curva de disociación de la Hb es sigmoidea, presenta dos porciones claramente definidas. Una porción de crecimiento exponencial (pendiente de la curva) se encuentra en las zonas de baja PO_2, donde pequeños aumentos en la PO_2 dan lugar a grandes incremento en la saturación de la Hb y una porción de equilibrio (fase de estabilización gradual) que se encuentra en las zonas de PO_2 elevada entre 60 y 70 mmHg. El lado derecho de la figura representa el mecanismo de cooperatividad de la Hb, que indica que la oxigenación de un grupo hemo eleva la afinidad del oxígeno por el segundo grupo y así sucesivamente.

FACTORES QUE AFECTAN LA AFINIDAD DE LA HB POR EL OXÍGENO

La afinidad de la Hb por el O_2 está regulada por factores que incluyen el CO_2, la concentración de protones (iones H^+), la temperatura y el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). A continuación describiremos cada uno de ellos.

Efecto de la presión de CO_2 y pH

El incremento en la PCO_2 y el pH bajo desplazan la curva de disociación de la Hb hacia la derecha, facilitando la cesión o liberación de O_2. El desplazamiento de la curva a causa de las modificaciones en la PCO_2 y el pH se conoce como **efecto Bohr** (debido a su descubridor, el fisiólogo danés Christian Bohr) y representa un mecanismo por el cual el organismo asegura la rápida transferencia de O_2 a los tejidos, relacionada con la intensidad de su actividad metabólica (figura 32.3), mientras que la disminución de la PCO_2 y el pH elevado la desplaza hacia la izquierda.

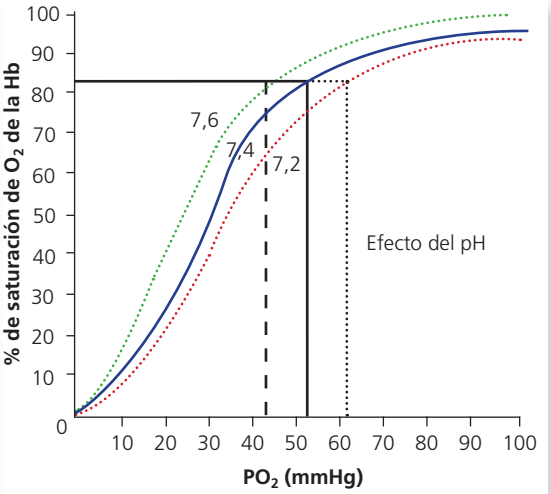


Figura 32.3 Efecto del pH sobre la curva de disociación de la hemoglobina. La disminución del pH desplaza la curva de disociación de la Hb hacia la derecha, facilitando la cesión o liberación de O_2. La desviación de la curva tiene un efecto mucho menor en el porcentaje de saturación de la Hb cuando el oxígeno es captado por la sangre con una PO_2 igual a 100 mmHg, no así como cuando la PO_2 es menor de 40 mmHg.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La concentración de CO_2 disminuye el pH sanguíneo, que a su vez incrementa la liberación de O_2 por modificación de la estructura de la hemoglobina, según la siguiente ecuación:

$$CO_2 + H_2 \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow HCO_3^- + H^+$$
$$H^+ + HbO_2 \longleftrightarrow HHb + O_2$$

La formación de pares iónicos en los extremos amino y carboxi terminal de las subunidades α y β de la desoxiHb hace que disminuya la acidez. Por lo tanto, la desoxiHb une un hidrón por cada dos O_2 liberados. En caso de la oxiHb, estos pares iónicos están ausentes y, por lo tanto, aumenta la acidez. Por cada 0,7 mol de H^+ que se une a la Hb se libera 1 mol de O_2.

Efecto de la temperatura sanguínea

El efecto de la temperatura sobre la curva de disociación de la Hb es similar al efecto del pH (figura 32.4). El aumento de la temperatura sanguínea disminuye el grado de saturación, la fijación del O_2 se hace débil y la curva de disociación de la Hb por el O_2 se desplaza hacia la derecha, esto ocurre en el tejido muscular durante la actividad física. Cuando la temperatura disminuye por debajo de lo normal, la fijación es más fuerte, la curva de disociación del O_2 se desplaza hacia la izquierda.

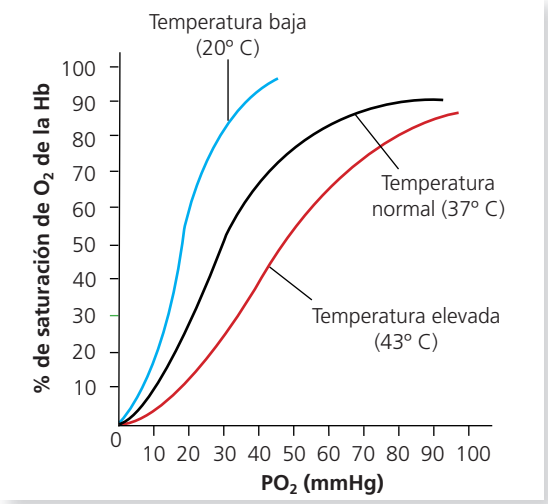


Figura 32.4 Efecto de la temperatura sobre la curva de disociación de la hemoglobina. El aumento de la temperatura produce disminución del grado de saturación de la hemoglobina, la fijación del O_2 se hace débil y la curva de disociación de la Hb por el O_2 se desplaza hacia la derecha.

Si la temperatura de la sangre que llega a los músculos es mayor que la sangre que llega a los pulmones, cuando los animales realizan actividad física, los cambios en la afinidad de la Hb por el O_2 aumentan el aporte de este último al músculo, de manera similar a la descrita para el **efecto Bohr**, por lo tanto el efecto simultáneo de estos dos factores promueve una descarga importante de O_2 a los músculos activos.

Efecto de la concentración intracelular de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG)

El 2,3-DPG funciona como un regulador alostérico para la Hb, efecto de gran significación biológica. Este compuesto fosforilado se encuentra en altas concentraciones en el eritrocito, mucho más que en otras células del organismo. En la conformación desoxiHb (T) el 2,3-DPG que posee carga negativa es atraído por las cadenas β de la Hb que tienen una carga positiva (restos de lisina) y que están expuestas bajo esta conformación. La unión 2,3-DPG y Hb se establece en una relación mol a mol. En la configuración oxiHb se pierde esta conformación y con ella las uniones salinas e interacción entre las moléculas, eliminándose de este modo el 2,3-DPG. Las variaciones de la concentración del 2,3-DPG desempeñan un papel fundamental en la adaptación a la hipoxia, de manera que en la hipoxemia aumenta el 2,3-DPG eritrocitario, la afinidad de la Hb por el O_2 disminuye y el aporte de O_2 a los tejidos se facilita.

$$HbO_2 + DPG \longleftrightarrow Hb\text{-}DPG + O_2$$

Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, la curva de disociación de la oxiHb se desplaza hacia la derecha (aumenta P_{50}), cuando aumenta la concentración de 2,3 DPG y en sentido contrario cuando disminuye. Es importante resaltar que no todas las Hb se unen de igual forma con el 2,3 DPG; algunas formas fetales no pueden unirse y los rumiantes y gatos no son sensibles.

Estudios recientes en roedores con aumento de la concentración de los nucleótidos de adenina endógenos en los eritrocitos han demostrado que además de los factores descritos anteriormente como reguladores de la afinidad de la Hb por el O_2, un aumento de ATP puede conducir directamente al aumento de los valores de P_{50} de la curva de disociación de la Hb, lo que conduce a una disminución de la afinidad para el O_2.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

MECANISMO DE TRANSPORTE DE CO_2 POR LA SANGRE

La mayor parte del CO_2 transportado en sangre proviene del metabolismo celular, por lo tanto, la PCO_2 tisular (50 mmHg) es mayor que la PCO_2 de la sangre capilar (40 mmHg). Por esta razón, el CO_2 difunde, gracias a su gradiente de concentración, desde los tejidos al torrente sanguíneo. La captación de CO_2 es facilitada por el paso simultáneo del O_2 de la sangre a las células. El aumento de la PCO_2 provoca un desplazamiento de la curva de disociación de la Hb a la derecha, lo que indica que disminuye la afinidad de la Hb por el O_2.

Existen varias formas de transporte para el CO_2 (figura 32.5):

1) Disolución física en el plasma.
2) Vía eritrocito.

Disolución física en el plasma

Al igual que el O_2, una pequeña porción de este gas se solubiliza en el plasma siguiendo la ley de Henry, que enuncia que a una temperatura constante la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido. Al ser un gas mucho más soluble que el O_2, las cantidades son comparativamente mayores que en este (11 % aproximadamente). Así, tenemos:

- Como CO_2 en disolución (5 %). Depende directamente de la PCO_2.
- Como compuestos carbamino (1 %). Estos compuestos se forman por la reacción del CO_2 con los grupos amino de las proteínas.
- Como ácido carbónico (H_2CO_3) que se forma lentamente y posteriormente se disocia (5 %).

Vía eritrocito

Este mecanismo representa el restante 89 % del transporte del CO_2 y ocurre gracias a tres vías:

- **En forma de bicarbonato (63 %)**

El transporte eritrocitario de CO_2, a diferencia del transporte de O_2, no se realiza por unión directa al grupo hemo de la Hb, sino que se relaciona estrechamente con el mantenimiento del pH sanguíneo. El CO_2 difunde libremente a través de la membrana del eritrocito y dentro de esta célula la anhidrasa carbónica (AC) cataliza la reacción:

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{AC} H_2CO_3$$

El ácido carbónico (H_2CO_3) se disociará rápidamente y de manera espontánea en H^+ y HCO_3^-. El H^+ generado se incorpora a la desoxiHb, proceso facilitado por el efecto Bohr. El bicarbonato (HCO_3^-) es intercambiado con el ion Cl^- proveniente del plasma a través de la membrana eritrocitaria, mecanismo denominado **desplazamiento del cloruro.** Este mecanismo representa el 63 % del transporte de CO_2 y ocurre según la siguiente reacción:

$$H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Aunque la formación de bicarbonato tiene lugar en el eritrocito, una vez formado se desplaza al plasma, siendo transportado en sus 3/4 partes como bicarbonato plasmático y solamente 1/4 permanece en el eritrocito.

- **En forma de carbaminohemoglobina (21 %)**

El CO_2 reacciona (no catalizada enzimáticamente) con los grupos amino de la Hb por ser esta la proteína más abundante. Se generan entre 1 y 2 equivalentes de H^+. La desoxiHb forma compuestos carbamino más rápido que la oxiHb; la oxigenación produce liberación del CO_2 fijado.

$$CO_2 + Hb \longrightarrow \text{Carbanino Hb} + H$$

- **En disolución física intracelular (5 %)**

Representa el mecanismo restante de transporte de CO_2 disuelto.

Efecto Haldane o la influencia del oxígeno en el transporte de CO_2

La cantidad de CO_2 transportado en sangre depende, en primer lugar, de su presión parcial existente y se representa gráficamente mediante una curva. Como en la curva de disociación de la hemoglobina, también le afectan algunos factores. El más relevante es la presencia de O_2 que desplaza el CO_2 de la molécula de Hb, por lo tanto desvía

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

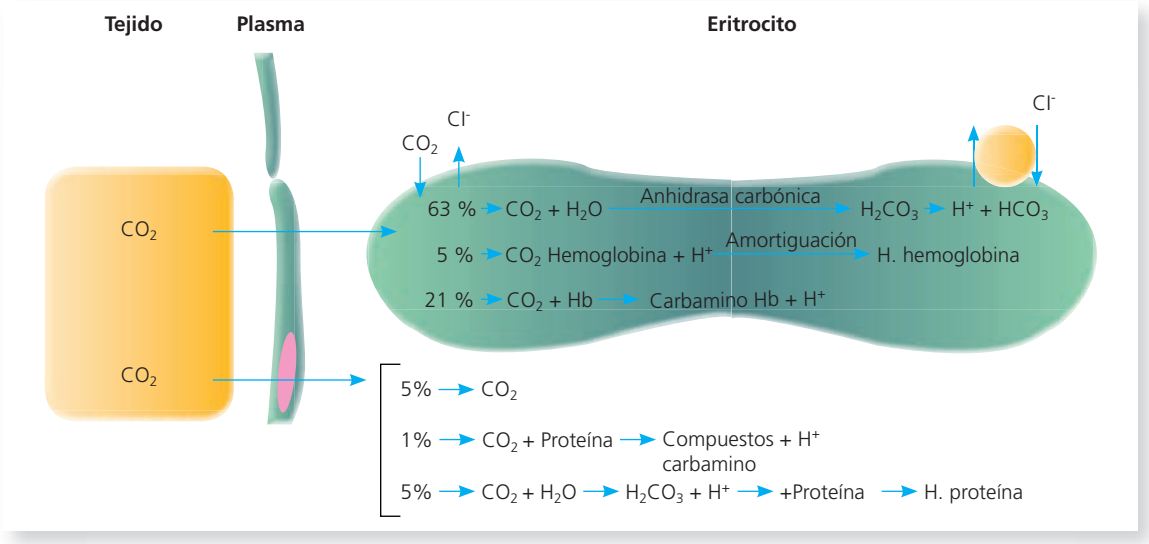


Figura 32.5 Representación esquemática de las diferentes vías de transporte del CO_2 en la sangre. Todas estas reacciones pueden revertirse cuando la sangre llega a los pulmones y el CO_2 difunde a los alveolos.

la curva hacia la derecha, lo que se conoce como **efecto Haldane.** Este efecto es el resultado del hecho de que la combinación del oxígeno con la Hb en los pulmones hace que la Hb se convierta en un ácido fuerte. Esto a su vez desplaza el CO_2 de la sangre al interior de los alveolos.

Cuando se detecta este efecto, se observa que la desoxigenación estimula a la sangre para que absorba CO_2 y que la oxigenación la estimula a eliminarlo. Como consecuencia de esto, la concentración total de CO_2, cuando la PCO_2 tiene un valor determinado, es mayor en sangre desoxigenada que en sangre oxigenada.

Al ser el CO_2 20 veces más soluble que el O_2, la sangre podrá captar y liberar grandes cantidades de CO_2 con mínimos cambios en la presión parcial de este gas, lo cual facilitará el intercambio gaseoso y, como se verá en capítulos posteriores, el equilibrio ácido-básico del organismo, debido a que la Hb –además de transportar O_2 y CO_2– juega también un papel fundamental en la regulación del pH sanguíneo. Esto se realiza por medio de dos mecanismos: el primero se debe a los grupos ionizables de la Hb, que junto con los fosfatos orgánicos de los eritrocitos y las proteínas plasmáticas suman el 60 % del amortiguamiento sanguíneo; el resto del ácido que se produce a partir del transporte de CO_2 (40 %) es absorbido por la Hb a través del transporte isohídrico de CO_2, que corresponde al segundo mecanismo y se basa en la capacidad de la Hb para captar H^+ sin cambio en el pH.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldwin, B.A. "A model of co-operative oxygen binding to haemoglobin". *Br. Med. Bull*, 1976. 32: 213-218.
- Chang, H.K. "Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation". *Journal of Applied Physiology*, 1984. 56(3):553-63.
- Daugherty, M.A.; "Identification of the intermediate allosteric species in human hemoglobin reveals a molecular code for cooperative switching". *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA; 88: 1110-1114, 1991.
- Harrison, D.K. "Clinical applications of tissue oxygen saturation measurements". *Adv. Exp. Med. Biol.,* 2012. 737:191-6.
- Kilmartin, M.A.; "Interaction of haemoglobin with protons, CO2 and 2,3-diphosphoglycerate". *Br. Med. Bull.*, 1976*;* 32: 209-212.
- Kiwull-Schöne, H.; Werkmeister, F.; Kiwull, P.; "The Haldane effect of rabbit blood under different acid-base conditions". *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1992. 316:11-20.
- Leff, A.R.; Schumacker, P.T.; *Respiratory Physiology: Basics and applications*, 1993. Philadelphia: WB Saunders Co.
- O'Brien, I.W.; Berka, V.; Tsai, A.L.; Zhao, Z.; Lee, C.C.; "CD73 and AMPD3 deficiency enhance metabolic performance via erythrocyte ATP that decreases hemoglobin oxygen affinity". *Sci. Rep. 5,* 13147; doi: 10.1038/srep13147, 2015.
- Perutz, M.F. "Structure and mechanism of haemoglobin". *Br. Med. Bull.*, 1976*;* 32: 195-208.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 33

Regulación de la respiración

Mª Divina Murillo López de Silanes

Contenidos:

- **Centro respiratorio.**
- **Grupo neuronal dorsal.**
- **Grupo neuronal ventral.**
- **Área apnéustica.**
- **Área neumotáxica.**
- **Receptores centrales.**
- **Receptores periféricos.**
- **Otros receptores que afectan al centro respiratorio.**
- **Otros procesos relacionados con la respiración.**
- **Tipos anormales de respiración.**
- **La respiración durante el ejercicio físico.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La respiración normal es espontánea e involuntaria. Sin embargo, puede ser modificada voluntariamente dentro de ciertos límites, ya que se acelera, se enlentece o en algunos casos se paraliza por un corto periodo de tiempo. La respiración voluntaria está regulada por la corteza cerebral que manda impulsos al centro respiratorio y de allí se transmite la información a motoneuronas respiratorias, que inervan los músculos respiratorios. La respiración espontánea o involuntaria está regulada por la acción del centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo, que manda información eferente a través de motoneuronas a los músculos respiratorios para que se realice el ciclo respiratorio.

Al centro respiratorio llegan estímulos a través de aferencias, que proceden de sensores o receptores del sistema respiratorio y de otras partes del organismo, informando al centro respiratorio de la presión parcial de O_2 (PO_2) y la presión parcial de CO_2 (PCO_2), de la concentración de H^+ [H^+] que está relacionado con el pH, asimismo de las necesidades de O_2 por parte de las células del organismo (figura 33.1).

El centro respiratorio coordina y controla el ciclo respiratorio para que se realicen diversos procesos fisiológicos como la deglución, la regurgitación en los rumiantes durante la rumia, la tos, la fonación, el jadeo, la defecación, la micción, el parto, el control postural y el ejercicio.

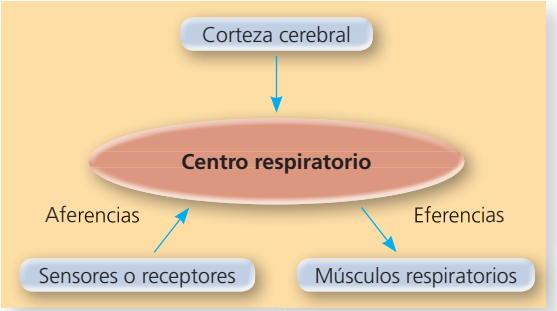


Figura 33.1 Información que recibe y envía el centro respiratorio.

CENTRO RESPIRATORIO

El centro respiratorio que controla la respiración involuntaria está localizado en la sustancia reticular del tronco del encéfalo y se han descrito cuatro grupos neuronales: un grupo neuronal dorsal, un grupo neuronal ventral, un área apnéustica y un área neumotáxica (figura 33.2).

La localización del centro respiratorio se ha podido estudiar mediante secciones transversales a diferentes niveles del tronco encefálico (figura 33.3). Cuando se seccionaba el tronco del encéfalo por debajo del bulbo raquídeo se inhibía totalmente la respiración. Si el corte se realizaba a nivel bulbar por encima del grupo neuronal dorsal y ventral, la respiración espontánea se hacía irregular.

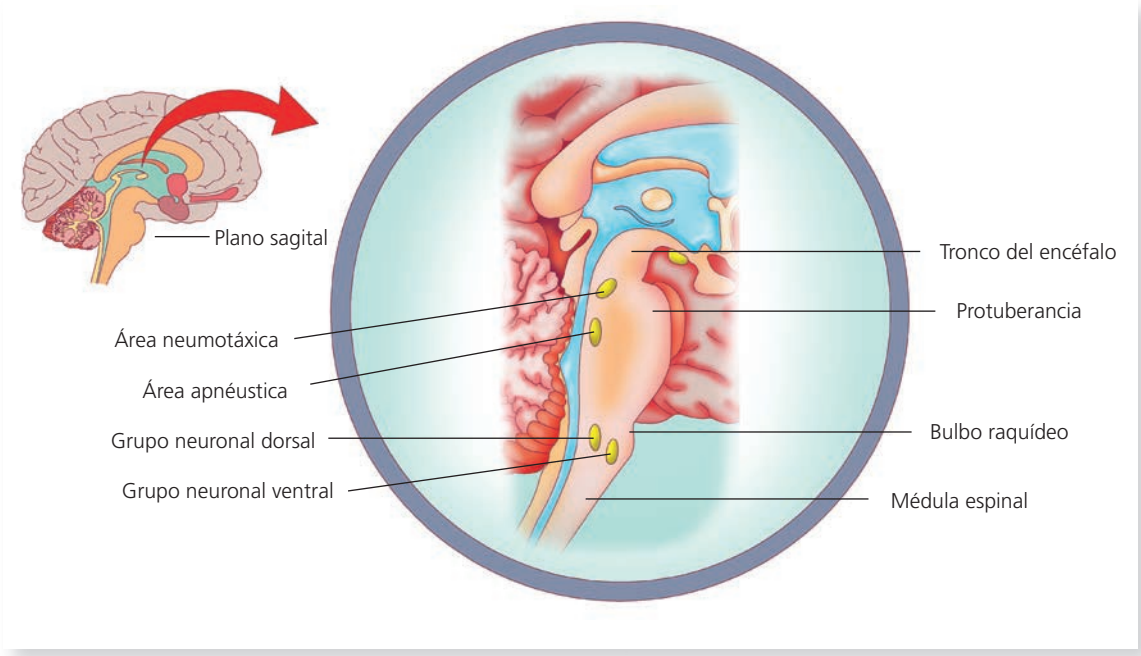


Figura 33.2 Centro respiratorio. Área neumotáxica. Área apnéustica. Grupo neuronal dorsal. Grupo neuronal ventral. Modificado de OCW Universidad de Cantabria [https://ocw.unican.es].

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

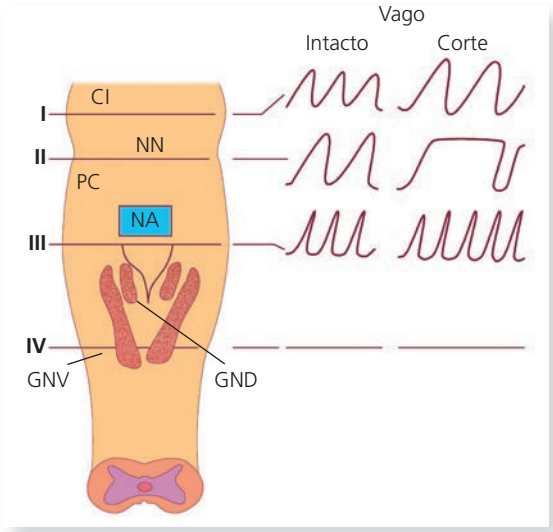


Figura 33.3 Efecto de los cortes transversales a diferentes niveles del tronco del encéfalo sobre el patrón respiratorio. CI: colículo o pedúnculo inferior; NN: núcleo neumotáxico; PC: pedúnculo cerebral; NA: núcleo apnéustico; GNV: grupo neuronal ventral; GND: grupo neuronal dorsal.

Si la sección se realizaba por encima del núcleo apnéustico, la respiración era normal, pero si además se seccionaban los nervios vagos, la respiración era apnéustica. Si el corte se producía a un nivel superior al núcleo neumotáxico, la respiración involuntaria era normal.

GRUPO NEURONAL DORSAL

El **grupo neuronal dorsal** está situado bilateralmente en el bulbo raquídeo, en disposición dorsal y ventrolateralmente al núcleo del tracto o haz solitario o próximo a dicho núcleo, lugar donde finalizan las fibras aferentes de los nervios craneales glosofaríngeo (IX par craneal) y vago (X par craneal), que transmiten la información procedente de los quimiorreceptores periféricos y receptores pulmonares. En dicho grupo neuronal dorsal se encuentran neuronas de tipo I inspiratorias, que se proyectan contralateralmente sobre motoneuronas de la médula espinal y mandan eferencias a través del nervio frénico que inerva músculos inspiratorios. Se diferencian dos poblaciones de neuronas tipo I: α, cuya actividad está inhibida por la insuflación del pulmón, y las β, que son estimuladas por la insuflación del mismo.

La respiración normal se origina en el grupo neuronal dorsal. El ciclo respiratorio normal se inicia con la activación de las neuronas del grupo neuronal dorsal, dichas neuronas tienen la capacidad de autoestímulo. Cuando las neuronas del grupo neuronal dorsal alcanzan el potencial umbral, generan potenciales de acción que se transmiten a nervios eferentes que inervan los músculos inspiratorios, principalmente el diafragma. Mientras dura la activación de estas neuronas, el pulmón se insufla y se produce la inspiración. A continuación se produce la inhibición de la actividad del grupo neuronal dorsal y comienza la espiración.

La inspiración normal o tranquila es un proceso activo, mientras que la espiración tranquila se lleva a cabo de forma pasiva por relajación de los músculos inspiratorios y la retracción del pulmón y de la pared torácica. También en la finalización de la inspiración pueden colaborar impulsos aferentes, procedentes de los mecanorreceptores pulmonares que informan de la insuflación del pulmón, o por estímulos que proceden de los centros superiores respiratorios como el área neumotáxica. Si se seccionan las vías aferentes procedentes de los pulmones o del tallo encefálico persiste la respiración, ya que persisten las vías eferentes que envían estímulos a los músculos respiratorios. Algunos autores denominan al proceso que presentan las neuronas del grupo neuronal dorsal como "señal en rampa", ya que se inicia la activación del grupo neuronal dorsal, se mantiene en actividad durante un tiempo de 2 segundos (inspiración) y empieza bruscamente un periodo de inactivación que dura 3 segundos aproximadamente (espiración). Finalizado este ciclo, se reanuda el mismo mecanismo que se repite durante la vida animal.

La respiración automática o involuntaria es modificada por acción de centros superiores como la corteza cerebral sobre el centro respiratorio. Este grupo de neuronas parecen desempeñar un papel importante en reflejos relacionados con la respiración.

GRUPO NEURONAL VENTRAL

El **grupo neuronal ventral** se ubica bilateralmente en el bulbo raquídeo, en disposición ventrolateral, en contacto con el núcleo ambiguo por delante y el núcleo retroambiguo por detrás. Las neuronas de este grupo son de tipo E, tanto inspiratorias como espiratorias. Desde el núcleo ambiguo se manda información al nervio vago, que inerva los músculos de la faringe, laringe y de las vías respiratorias superiores y desde el núcleo retroambiguo se envía información contralateral a motoneuronas que viajan por el nervio frénico e inervan el diafragma. En cambio, hay neuronas espiratorias que se proyectan sobre motoneuronas que inervan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

músculos espiratorios como intercostales internos, músculos de la pared abdominal y auxiliares de la respiración inervados por el nervio vago.

El grupo neuronal ventral no participa en un ciclo respiratorio normal, debido a que durante este periodo estas neuronas están inactivas. Cuando la ventilación alveolar aumenta, en periodo de ejercicio, no solamente el grupo neuronal dorsal se estimula, sino también el grupo neuronal ventral. Durante la inspiración forzada se estimulan las neuronas del grupo neuronal dorsal y las neuronas inspiratorias del grupo neuronal ventral. Una vez finalizada la inspiración forzada, se inactivan las neuronas inspiratorias del grupo neuronal dorsal y ventral. A continuación, se estimulan las neuronas espiratorias del grupo neuronal ventral que provocan la espiración forzada, mandando información a motoneuronas que inervan los músculos espiratorios, principalmente los músculos de la pared abdominal. Este grupo neuronal ventral participa en la espiración normal del perro y caballo, ya que la espiración es activa en estos animales.

ÁREA APNÉUSTICA

El **área o núcleo apnéustico** se localiza en la protuberancia inferior, se caracteriza por recibir información aferente procedente del pulmón a través de los nervios vagos y es importante para impedir la apnéusis. La apnéusis se caracteriza por una respiración lenta y más profunda. Para observar el papel de este núcleo es necesario seccionar los nervios vagos. Algunos investigadores creen que actúa interrumpiendo la inspiración y facilita la espiración. También, se postula que colabora con el núcleo neumotáxico para controlar la profundidad respiratoria.

ÁREA NEUMOTÁXICA

El **área o núcleo neumotáxico** se localiza en la protuberancia superior y está próximo al núcleo *parabranchialis* y el núcleo de Roliker-Fuse. Es el núcleo regulador del ciclo respiratorio transmitiendo impulsos al grupo neuronal dorsal, aunque su papel en la respiración normal es menos importante de lo que se creía. A este núcleo se le atribuye un papel inhibidor de la inspiración, ya que interrumpe la actividad del grupo neuronal dorsal y, de esta manera, regula el volumen de ventilación pulmonar e indirectamente actúa sobre la frecuencia respiratoria. Algunos autores proponen que participa en la regulación de la respiración "fina". Cuando la actividad del núcleo neumotáxico es intensa la inspiración dura menos tiempo, con lo cual entra al pulmón menos volumen del ventilación pulmonar y la frecuencia respiratoria aumenta; cuando la actividad del núcleo neumotáxico es débil, se produce el fenómeno contrario. En animales anestesiados, la destrucción del núcleo neumotáxico produce una respiración lenta y más profunda y, parece ser en este caso, el centro apnéustico es el modulador. Asimismo, puede modular el umbral para cesar la inspiración e impedir la excesiva insuflación del pulmón.

La ventilación alveolar normal en reposo o normoventilación viene determinada por:

1) La frecuencia respiratoria, intervalo entre dos periodos de descarga de las neuronas del grupo neuronal dorsal inspiratorias.
2) La profundidad de la respiración, viene definida por la frecuencia de descargas de las neuronas del grupo neuronal dorsal, la duración de estas descargas y el número de unidades motoras que se activan.

Regulación del centro respiratorio

El centro respiratorio está regulado por vía química o por vía nerviosa (figura 33.4).

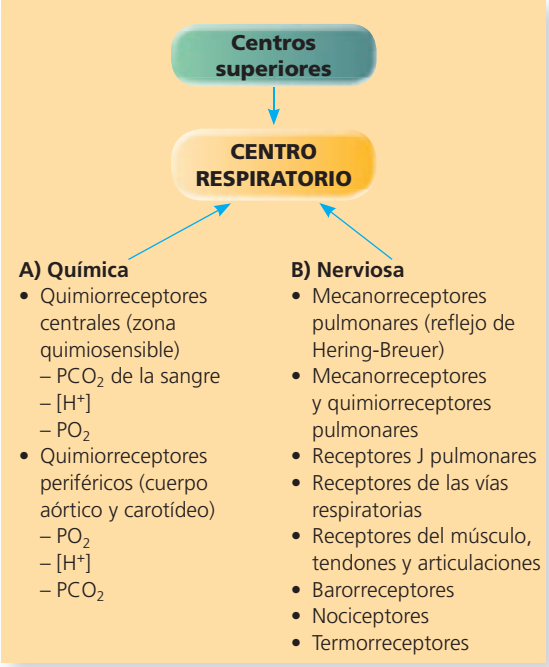


Figura 33.4. Regulación del centro respiratorio, **A)** regulación química y **B)** nerviosa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Regulación química o humoral del centro respiratorio

Las variaciones de la composición química de la sangre arterial son captadas por receptores, llamados quimiorreceptores. Estos quimiorreceptores centrales y periféricos perciben las variaciones de la presión parcial de O_2, de la presión parcial de CO_2 y la $[H^+]$ de la sangre (pH) y transmiten la información aferente al centro respiratorio que integra la información recibida desde los quimiorreceptores, tratando de mantener estables las PO_2, PCO_2 y pH de la sangre arterial. El aumento de PCO_2, el aumento de $[H^+]$ y la disminución de PO_2 provocan una hiperventilación alveolar y viceversa.

RECEPTORES CENTRALES

Los receptores centrales son quimiorreceptores que se encuentran bilateralmente en el bulbo raquídeo, próximos a la salida de los nervios vago y glosofaríngeo. Algunos autores proponen que estos receptores están localizados en una zona "quimiosensible" dentro del bulbo, próxima al grupo neuronal dorsal y al grupo neuronal ventral. Estos quimiorreceptores están en contacto con el líquido intersticial cerebral (figura 33.5).

La barrera hematoencefálica separa el líquido cefalorraquídeo de la sangre. El CO_2 sanguíneo atraviesa perfectamente la barrera hematoencefálica y hematorraquídea, pero en cambio los iones H^+ y CO_3H^- no la pueden traspasar o lo hacen muy débilmente. El CO_2 nada más pasar la barrera hematoencefálica rápidamente se hidrata produciéndose la siguiente reacción:

$$CO_2 + HO_2 \longleftrightarrow CO_3H_2 \longleftrightarrow CO_3H^- + H^+$$

De la anterior reacción se producen iones H^+ que estimulan los quimiorreceptores centrales, pero los iones CO_3H^- no tienen ningún poder para estimular al centro respiratorio.

Los quimiorreceptores centrales responden a estímulos locales de la $[H^+]$, la PCO_2 o ambos factores.

El efecto del CO_2 sobre el centro respiratorio es de acción indirecta, ya que se estimulan los quimiorreceptores centrales, a través de la formación de iones H^+. Conforme aumenta la PCO_2 en la sangre (hipercapnia), también se producen mayor cantidad de H^+ en el área quimiosensible y se incrementa en el líquido intersticial los iones H^+, de manera que es más poderosa la acción $[H^+]$ que el aumento de la PCO_2 para estimular el área quimiosensible. Una vez estimulados los quimiorreceptores, estos mandan la información al centro respiratorio.

La disminución de la PCO_2 (hipocapnia) en la sangre arterial deprime el centro respiratorio provocando una hipoventilación. Durante el sueño, la respuesta PCO_2 sobre el centro respiratorio está disminuida, por ello la frecuencia respiratoria se reduce. Ciertas drogas, como la morfina y los barbitúricos, inhiben el centro respiratorio al disminuir la respuesta a la PCO_2.

El aumento de $[H^+]$ (disminución del pH o acidosis) en el líquido intersticial cerebral próximo al centro respiratorio estimula el centro respiratorio, provocando una hiperventilación pulmonar, para tratar de reducir la $[H^+]$. El estímulo del aumento de la PCO_2 de la sangre arterial sobre el centro respiratorio es proporcional a la formación de H^+ en la zona quimiosensible. El efecto estimulante del aumento de la PCO_2 en la sangre sobre el centro respiratorio es un efecto rápido o agudo, pero en cambio la persistencia del aumento de la PCO_2 en la sangre, forma crónica, tiene menos poder para estimular el centro respiratorio.

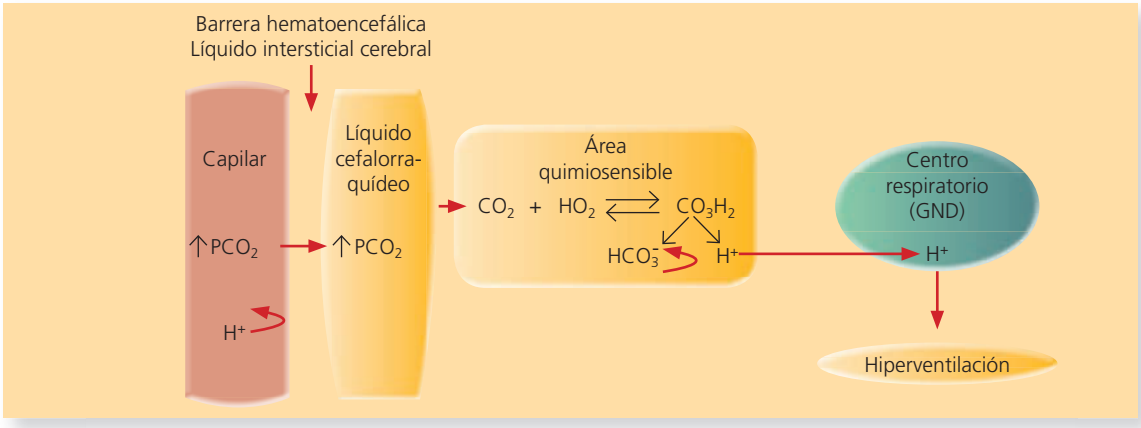


Figura 33.5 Quimiorreceptores centrales. Área quimiosensible. Estímulo al centro respiratorio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cuando se produce una acidosis en el organismo de forma aguda, apenas se estimula el centro respiratorio, porque los H^+ atraviesan muy débilmente la barrera cefalorraquídea. Si la acidosis persiste durante bastante tiempo, forma crónica, disminuye el pH en el líquido cefalorraquídeo y se estimula el centro respiratorio. En los casos de una alcalosis en el organismo, el centro respiratorio responde de manera opuesta a una acidosis.

Los quimiorreceptores centrales apenas responden a los cambios de la PO_2 en la sangre, por ello, en casos de hipoxia (disminución de la PO_2), tanto en forma aguda como crónica, no se estimulan dichos receptores.

RECEPTORES PERIFÉRICOS

Los receptores periféricos son quimiorreceptores que se encuentran en arterias y se denominan: cuerpo aórtico y cuerpo carotídeo (figura 33.6A). El cuerpo aórtico se localiza en el cayado aórtico y el cuerpo carotídeo se ubica en la bifurcación de las carótidas primitivas. El tejido de estos receptores se caracteriza por poseer una gran vascularización. Están constituidos por células epiteliodes o glómicas tipo I (receptores), células de sustentación o glómicas tipo II, y terminaciones nerviosas que transmiten la información captada por estos receptores. La hipoxia inhibe o cierra los canales de K^+ de las células glómicas tipo I y despolariza dichas células (aumenta su excitabilidad). A continuación se produce la entrada de Ca^{2+} por canales voltaje-dependientes, liberación de neurotransmisores por exocitosis de catecolaminas como dopamina, acetilcolina, etc. (figura 33.6B). La liberación de los neurotransmisores estimula neuronas aferentes o sensoriales que mandan la información al centro respiratorio. En el caso del cuerpo aórtico se transmite la información a través del nervio vago y del cuerpo carotídeo mediante el nervio Hering, rama del nervio glosofaríngeo. El cuerpo aórtico es más activo en el feto que en el animal adulto y tiene mayor participación como receptor que el cuerpo carotídeo en las aves. Las células glómicas reciben información aferente procedente de fibras preganglionares simpáticas.

Los factores que actúan sobre los quimiorreceptores periféricos son: PO_2, $[H^+]$ y PCO_2 de la sangre arterial, pero son más sensibles a la PO_2 arterial que a los otros factores. Cuando se perfunde el cuerpo carotídeo con sangre arterial que contiene una baja PO_2 y una alta PCO_2 y $[H^+]$, se produce un incremento en la frecuencia de descarga de los receptores hacia los nervios glosofaríngeos.

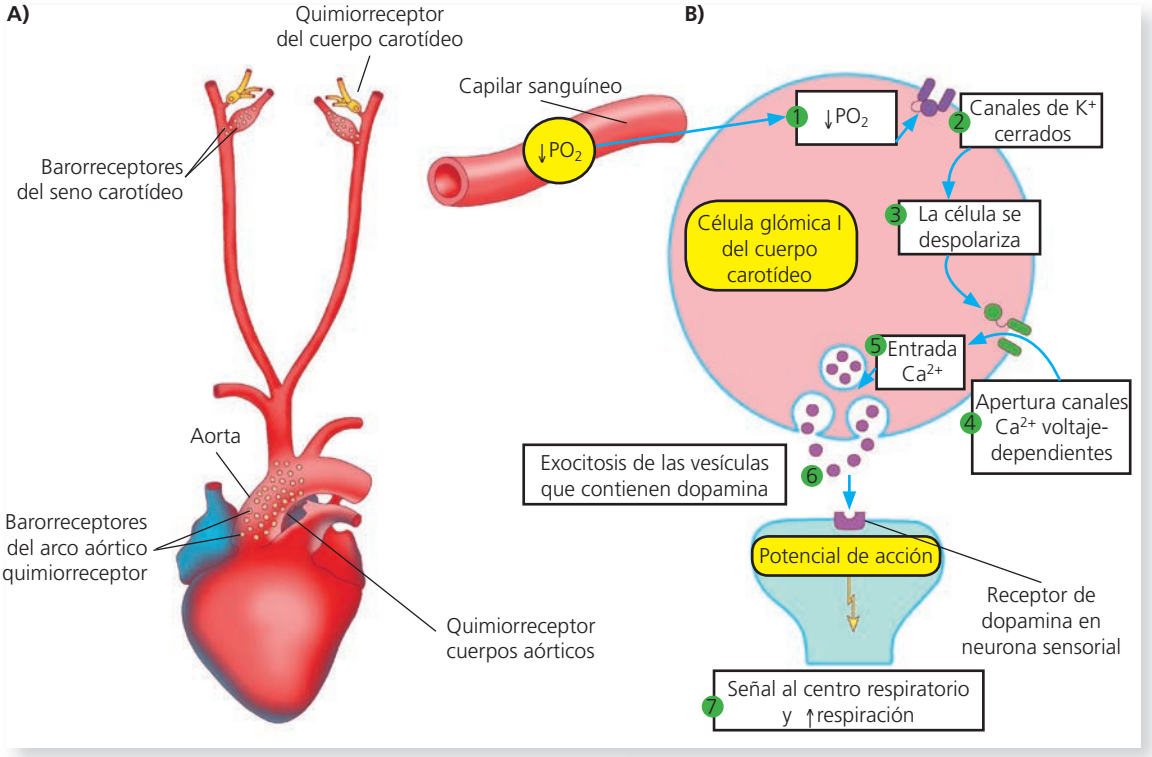


Figura 33.6 **A)** Localización de los quimiorreceptores periféricos arteriales. **B)** Estimulación de las células glómicas tipo I del cuerpo carotídeo por la hipoxia. Parte B) modificada de: Silverthorm, D.U., 6ª ed.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

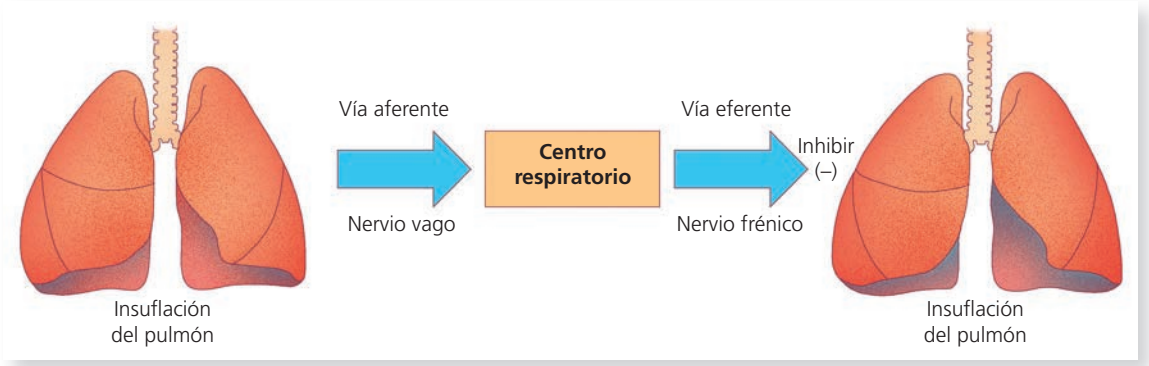


Figura 33.7 Reflejo de Hering-Breuer. Aferencias del pulmón al centro respiratorio y eferencias del centro respiratorio al pulmón.

La respuesta de los quimiorreceptores a los cambios de PO_2 arterial no son lineales, de tal manera que cuando la PO_2 es de 100 mmHg, la respuesta de los receptores es muy pequeña, pero conforme la PO_2 disminuye (hipoxia) a valores de entre 30-60 mmHg, la frecuencia de descarga de los receptores aumenta rápidamente. Cuando la hipoxia se produce de forma aguda, en casos de aumento de las necesidades metabólicas en el organismo, los quimiorreceptores arteriales son fuertemente estimulados, transmiten la información rápidamente al centro respiratorio y se provoca una hiperventilación para compensar el efecto hipóxico. La PO_2 de la sangre arterial no actúa directamente sobre el centro respiratorio, ya que se deben estimular el cuerpo aórtico y carotídeo, que serán los que transmitan la información para que se estimule el centro respiratorio. Si la hipoxia persiste (forma crónica), el cuerpo aórtico y carotídeo se estimulan y el centro respiratorio provocará una hiperventilación, pero este efecto es algo menor que en el proceso agudo.

Si la PO_2 disminuye en el aire, lo que ocurre cuando la altitud aumenta, este efecto produce que la PO_2 alveolar decrezca y la ventilación pulmonar se incremente. A altitudes de 6000 m, la PO_2 alveolar se reduce a un tercio de su valor normal y la ventilación pulmonar se estimula moderadamente.

Los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo muestran una respuesta mayor a las variaciones del pH o PCO_2, o de ambos, que el cuerpo aórtico. La respuesta de los quimiorreceptores arteriales al aumento de la PCO_2 arterial es muy potente, pero la PCO_2 supone solamente un 20 % de la regulación de estos receptores para controlar la PCO_2, debido a que la respuesta de los quimiorreceptores centrales es superior a los quimiorreceptores periféricos.

La acidosis es captada por el cuerpo carotídeo, tanto en casos agudos como crónicos, y la respuesta del centro respiratorio al aumento $[H^+]$ es muy fuerte, provocando una hiperventilación. La alcalosis provoca un efecto opuesto sobre el centro respiratorio.

Regulación nerviosa del centro respiratorio

El centro respiratorio recibe información procedente de mecanorreceptores y quimiorreceptores que se encuentran en el propio aparato respiratorio. Los estímulos que captan estos receptores son mecánicos y químicos. La reacción del centro respiratorio frente a estos estímulos es una repuesta refleja, por ello se denomina regulación nerviosa del centro respiratorio (figura 33.4B).

Receptores periféricos pulmonares

En la propia estructura del pulmón se encuentran diversos receptores:

Mecanorreceptores pulmonares o receptores de estiramiento. Se localizan en la musculatura lisa de las vías aéreas de la tráquea, bronquios y bronquiolos principales. Estos receptores son de adaptación lenta, ya que son estimulados conforme el pulmón se está llenando de aire. La información recogida por estos receptores es enviada a través de los nervios vagos al tronco del encéfalo y se proyecta en el núcleo del tracto solitario y en el centro respiratorio. Del centro respiratorio se envía información eferente al pulmón de tipo inhibitorio para que se relajen los músculos inspiratorios y finalice la inspiración (figura 33.7).

La estimulación y respuesta que se provoca por la excitación de estos receptores se conoce como el reflejo de Hering y Breuer, ya que fueron estos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

autores los primeros que lo describieron. Este reflejo incrementa la frecuencia respiratoria porque disminuye el tiempo que dura la inspiración. También estos receptores pueden ser los responsables del ajuste de la frecuencia y profundidad de la respiración. En animales anestesiados con los nervios vagos seccionados, no se pueden enviar estímulos desde estos receptores pulmonares al centro respiratorio. Esto provoca que la respiración se enlentezca, es decir la inspiración dura más tiempo debido a que si el pulmón no se ha insuflado al máximo, no comienza la espiración que es muy rápida y es provocada por la propia relajación de los músculos inspiratorios. Además, en este caso dura mucho tiempo la inspiración y aumenta el volumen de ventilación pulmonar. La respiración que se observa es más profunda que con los nervios vagos intactos. Este reflejo es importante para marcar el final de la inspiración y proteger al pulmón de una insuflación excesiva.

Mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares o receptores de irritación. Se localizan en las células epiteliales de las vías aéreas superiores como la laringe, tráquea, bronquiolos y posiblemente los alveolos. Son estimulados por acción mecánica o bien por sustancias químicas irritantes, gases nocivos, humo, polvo, aire frío y sustancias como histamina y prostaglandinas. Estos receptores son de adaptación rápida, por eso se cree que además de sustancias químicas intervienen señales mecanorreceptoras adicionales en la estimulación. Los impulsos se transmiten a través de fibras mielínicas del nervio vago. La respuesta al estímulo de estos receptores provoca tos, broncoconstricción, secreción de moco y respiración superficial (hiperapnea); son respuestas protectoras del aparato respiratorio para eliminar las sustancias irritantes que se han introducido en el mismo.

Receptores J pulmonares o yuxtacapilares. Se localizan en las paredes alveolares próximas a los capilares pulmonares. Estos receptores se estimulan por sustancias químicas que transporta la sangre, como histamina, serotonina, bradiquinina y prostaglandinas, o bien por la distensión mecánica del líquido intersticial pulmonar próximo a estos receptores. Estos receptores son de adaptación rápida, presentan un potencial umbral muy alto, por ello, en la respiración normal no son estimulados y en cambio son estimulados en procesos patológicos que afectan al pulmón. Los impulsos de estos receptores son transmitidos por fibras amielínicas tipo C del nervio vago y la respuesta que provoca el centro respiratorio es una hiperapnea. Cuando el estímulo es intenso se produce una apnea que es frecuente en casos de enfermedades alérgicas o infecciosas que afectan al pulmón.

OTROS RECEPTORES QUE AFECTAN AL CENTRO RESPIRATORIO

Hay diversos receptores, unos localizados en el aparato respiratorio y otros que se encuentran fuera del mismo, que mandan información al centro respiratorio y pueden modificar el proceso respiratorio (figura 33.4B).

Receptores de las fosas nasales y vías respiratorias superiores

Estos receptores se localizan en la mucosa de las fosas nasales y de las vías respiratorias superiores. Captan estímulos mecánicos y químicos de sustancias que penetran en las vías respiratorias durante el proceso respiratorio. La información desde estos receptores se transmite por el nervio trigémino (V par craneal) y olfatorio (I par craneal). La estimulación de estos receptores provoca reflejamente estornudo, tos y broncoconstricción. También estos receptores inhiben la respiración de forma refleja durante el proceso de la deglución.

Receptores musculares y tendinosos

Los receptores de huso muscular y órgano tendinoso de Golgi, localizados en los músculos respiratorios y los receptores de las cápsulas articulares de la caja torácica, mandan impulsos al centro respiratorio de la elongación de dichos músculos y del estado de las articulaciones. Las respuestas reflejas del centro respiratorio son para que se adapten los músculos y articulaciones durante el ciclo respiratorio.

Barorreceptores arteriales

Estos receptores se ubican en el seno aórtico y carotídeo, próximos al cuerpo aórtico y carotídeo. Son barorreceptores, la presión arterial aumentada estimula dichos receptores, que mandan información al centro respiratorio y se provoca una hipoventilación refleja o apnea; en cambio, la disminu-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ción de la presión arterial origina hiperventilación.

Receptores del dolor

Cuando se produce dolor en el organismo se modifica el proceso respiratorio. Los nociceptores, cuando son estimulados, mandan información al centro respiratorio, pero la respuesta respiratoria varía: si el dolor es de origen somático se provoca una hiperventilación y si es de origen visceral se origina una hipoventilación.

OTROS PROCESOS RELACIONADOS CON LA RESPIRACIÓN

Jadeo

El jadeo se ha descrito muy bien en el perro y también en otras especies como rumiantes y cerdo. El centro respiratorio no solo responde a estímulos de la composición química de la sangre, sino que también se modifica por el aumento de la temperatura corporal. Cuando el metabolismo de un animal aumenta, se produce gran cantidad de calor que eleva la temperatura corporal y el centro respiratorio trata de eliminar calor mediante la respiración.

El proceso del jadeo consiste en que entre aire más frío y se elimine un aire más caliente por las vías aéreas, de esta manera se produce una pérdida de calor del organismo, sin que se modifique el volumen de ventilación pulmonar aunque aumente la frecuencia respiratoria. Cuando el aire inspirado entra en la cavidad nasal se pone en contacto con una superficie nasal amplia, y el aire se calienta y se humedece. Durante la espiración, el aire espirado más caliente sale por la boca o fosas nasales y se pierde calor tanto por el propio aire espirado como por la evaporación de agua de las mucosas. Esto implica que la ventilación del espacio muerto anatómico es incrementada por el jadeo, provocando un enfriamiento de las membranas mucosas de los tejidos implicados y evaporación de agua de las mismas. El volumen de ventilación alveolar no aumenta, sino que se reduce a un valor de 50 ml, aunque es una cantidad suficiente para mantener correcta la ventilación alveolar. Además, no se modifican los niveles de O_2 y CO_2 en el alveolo, a pesar de aumentar la frecuencia respiratoria, que si se modificara se provocaría una pérdida excesiva de CO_2 a través del aire espirado produciéndose una alcalosis. La frecuencia respiratoria puede llegar en algunos casos a valores de 300 ciclos respiratorios/minuto. Este tipo de respiración es muy superficial.

Se han descrito tres tipos de jadeo, dependiendo de por dónde entra o sale el aire durante la inspiración o espiración: a) inspiración y espiración a través de la cavidad nasal; b) inspiración por la cavidad nasal y espiración por la cavidad nasal y boca; c) inspiración y espiración por la cavidad nasal y boca. El tipo de jadeo más eficaz es el b.

Ronroneo

El ronroneo se observa en los gatos. Este proceso se produce por la alternancia de la activación del diafragma y de los músculos laríngeos intrínsecos, tanto en inspiración como espiración, con una frecuencia respiratoria de 25 veces/segundo. El origen del por qué se produce el ronroneo no se conoce con exactitud, aunque puede que se produzca por algún mecanismo oscilatorio a nivel del centro respiratorio. La contracción de los músculos laríngeos provoca el cierre de la glotis, provocándose la aproximación de las cuerdas vocales, a continuación los músculos laríngeos se relajan y el diafragma se contrae. Mientras se produce este proceso, el aire entra al pulmón durante la contracción del diafragma. Este influjo de aire hace vibrar las cuerdas vocales y provoca un sonido conocido como ronroneo. A continuación, el diafragma se relaja y los músculos laríngeos se contraen y el proceso nuevamente se repite. La misma secuencia se produce en espiración, excepto que el diafragma se relaja y la salida del aire hace vibrar las cuerdas vocales. Este fenómeno lo realizan los gatos cuando están contentos, enfermos o dormidos. El ronroneo provoca una ventilación más efectiva cuando la respiración es superficial.

TIPOS ANORMALES DE RESPIRACIÓN

Respiración de Cheyne-Stokes

Se caracteriza por periodos de hiperventilación, seguidos de periodos de apnea (o pausa) cuya duración puede ser de 15 a 20 segundos. La hiperventilación se caracteriza por fases de aumento y disminución de la amplitud de la respiración. Este tipo de respiración se observa durante la anestesia con barbitúricos, a altas altitudes y en enfermedades cardíacas (figura 33.8).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

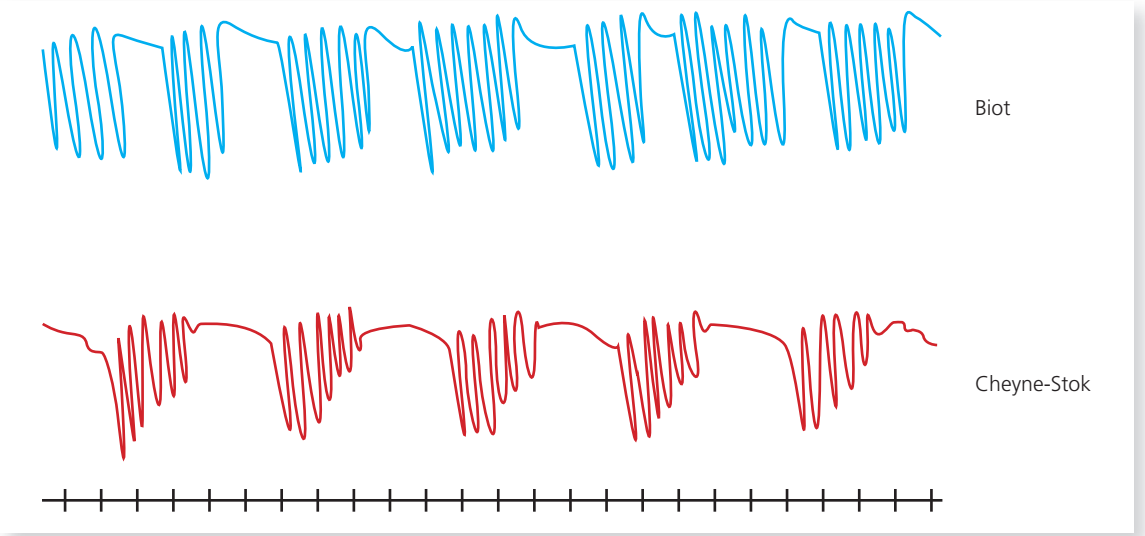


Figura 33.8 Respiraciones anormales. Respiración de Cheyne-Stokes y de Biot.

Respiración de Biot

Se caracteriza por periodos de hiperapnea y apnea. Las fases de hiperventilación son de aproximadamente la misma amplitud de la respiración. Se observa en lesiones cerebrales o cuando aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo (figura 33.8).

RESPUESTA RESPIRATORIA DURANTE EL EJERCICIO FÍSICO

Cuando se inicia el ejercicio físico se provoca un incremento en la ventilación alveolar para que las células del organismo dispongan del O_2 necesario para realizar las funciones metabólicas. Se observa un aumento de la ventilación alveolar sin modificarse los valores de PO_2, PCO_2 y pH en la sangre arterial. La ventilación alveolar se incrementa en paralelo a las necesidades de O_2 y producción de CO_2 en las células. Los mecanismos por los cuales se produce este aumento de la ventilación alveolar no están suficientemente aclarados, aunque se apuntan a que son varios los factores que desencadenan este incremento de la ventilación alveolar.

Los músculos que participan en el ejercicio precisan más cantidad de O_2 para llevarse a cabo las contracciones musculares, por ello, tanto los receptores de los propios músculos implicados en el ejercicio, como los receptores de dichas articulaciones transmiten información al sistema nervioso central, enviando colaterales al centro respiratorio para que se estimule la respiración. Asimismo, dichos receptores mandan también información al centro vasomotor que es estimulado, enviando mayor aporte sanguíneo a las células musculares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Feldman, J.L.; Del Negro, C.A. y Gray, P.A. "Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far". *Annual Review of Physiology.* 2013; 75:423-52.
- Guyenet, P.G.; Stornetta, R.L. y Bayliss, D.A. "Central respiratory chemoreception". *Journal of Comparative Neurology.* 2010; 518(19):3883-906.
- Guyenet, P.G. y Bayliss, D.A. "Neural Control of Breathing and CO2 Homeostasis". *Neuron.* 2015; 87(5):946-61.
- Jordan, D. "Central nervous pathways and control of the airways". *Respiration Physiology,* 2001; 125:67-81.
- Prabha, Kc. y Richard, J.M. "Role of central neurotransmission and chemoreception on airway control". *Respiration Physiology Neurobiology.* 2010; 31; 173(3):213-22.
- Reece, W.O. *Dukes Fisiología de los animales domésticos*. 12ª ed., 2004, Ed. Acribia.
- Silverthorm, D.U. *Fisiología humana.* 6ª ed., 2014. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires.
- West, J.B. *Fisiología Respiratoria: fundamentos*. 7ª ed., 2012, Wolters Kluwer Lippincott Williams y Wilkins.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 34

Fisiología de la respiración en las aves

Ana Isabel Alcalde Herrero

Contenidos:

- **Estructura del sistema respiratorio de las aves.**
- **Movimiento de los gases respiratorios en las diferentes estructuras del tracto respiratorio durante la inspiración y la espiración, y la biomecánica implicada.**
- **Presión parcial de los gases en el sistema respiratorio.**
- **Intercambio gaseoso desde el tracto respiratorio hasta la sangre y los factores que lo determinan.**
- **Transporte de los gases respiratorios por la sangre.**
- **Control de la respiración en las aves.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las aves presentan la peculiaridad de poder volar a gran altitud y, por lo tanto, en unas condiciones de baja presión de oxígeno (O_2) atmosférico. Este hecho es llamativo dado que realizan un ejercicio físico intenso para mantenerse y desplazarse, con poca disponibilidad de O_2, que es necesario para el metabolismo aeróbico. Por tanto, las aves disponen de un mecanismo especial que les permite extraer suficiente cantidad de O_2 para mantener sus funciones corporales y cubrir las necesidades provocadas por el ejercicio corporal. Este mecanismo se halla sustentado por un sistema pulmonar muy diferente del de los mamíferos y con una alta eficiencia en el intercambio gaseoso.

El proceso de domesticación y de selección para la producción destinada al consumo alimentario ha producido una serie de cambios estructurales y funcionales en las especies domésticas, que no se observan en sus parientes salvajes. En lo que se refiere al sistema respiratorio, las especies domésticas muestran un volumen pulmonar y un área de intercambio gaseoso menores. Por ello, en el estudio de la fisiología respiratoria en las aves es necesario tener en cuenta que existen diferencias entre las especies domésticas y las salvajes.

ESTRUCTURA DEL SISTEMA RESPIRATORIO DE LAS AVES

El sistema pulmonar en las aves está formado por dos componentes distintos y separados:

- Las estructuras implicadas en la ventilación: las vías aéreas (superiores e inferiores), los sacos aéreos, el esqueleto torácico y los músculos de la respiración.
- Las estructuras responsables del intercambio de gases; los parabronquios pulmonares.

A continuación se realizará la descripción más detallada de cada una de las partes mencionadas, utilizando la nomenclatura establecida por el Comité Internacional de Nomenclatura Aviar.

Anatomía de las vías aéreas superiores

Los espacios aéreos en el sistema respiratorio están en comunicación con el medio externo, en el que pueden encontrarse agentes y partículas lesivas. La parte superior del sistema respiratorio constituye las vías aéreas superiores y están especializadas en filtrar, calentar y humedecer el gas inhalado. Las vías aéreas se inician en los orificios y fosas nasales y en la boca. La cavidad nasal contiene diversos tabiques cubiertos de mucosa que proporcionan una gran superficie sobre la cual el gas debe pasar hacia la tráquea. Las cavidades nasal y bucal comunican con la orolaringe y la laringe. La laringe es una estructura compleja cartilaginosa con muchos ligamentos, tanto intrínsecos como extrínsecos, y cuatro músculos esqueléticos pareados y uno impar. Esta estructura evita la entrada de cuerpos extraños a la tráquea, especialmente durante la deglución, y también puede alterar la resistencia aérea por cambio de la anchura de la entrada, y así actuar para modular la agudeza de los sonidos emitidos.

La laringe conecta con la tráquea, que a su vez conduce el aire hacia los bronquios. La tráquea es un órgano de tipo cartilaginoso en algunas aves y de tipo óseo en otras. La estructura de la tráquea presenta diferencias significativas respecto a los mamíferos. Así, la tráquea en ambos está formada por cartílagos traqueales que en las aves forman anillos completos, mientras que en los mamíferos tienen forma de C. Entre las diferentes aves también hay diferencias en la tráquea, lo cual tiene consecuencias en la ventilación; así por ejemplo, en algunas aves, como el emú y pato malvasía de cara blanca, existe un divertículo hinchable en forma de saco que se abre a la tráquea, mientras que en aves acuáticas, entre otras, hay una expansión traqueal bulbosa.

La tráquea típica de un ave es 2,7 veces más larga que la de un mamífero de masa corporal comparable y también 1,29 veces más ancha, lo que hace que la resistencia al aire sea comparable a la de los mamíferos (ley de Poiseuille del flujo laminar). Por otra parte, el volumen muerto traqueal es 4,5 veces mayor que el de mamíferos de tamaño similar. El impacto que supone esta característica es compensada por el hecho de que las aves presentan un mayor volumen respiratorio y una menor frecuencia (1/3 de la de los mamíferos), siendo la velocidad de ventilación traqueal por minuto solo entre 1,5 a 1,9 veces mayor y el volumen corriente 1,7 veces mayor que la de los mamíferos de igual tamaño. Además, las aves presentan mayor distensibilidad en el sistema respiratorio y gastan menos energía en mover el aire a través del sistema respiratorio, lo cual permite superar las limitaciones que supone tener un mayor espacio muerto traqueal.

La parte distal de la tráquea conecta con la siringe, que es el órgano de producción de la voz. Esta estructura cartilaginosa descansa en el interior del entrante celómico y está rodeada por el saco aéreo clavicular. El paso de aire durante la espiración por las membranas que contiene causa vibración

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y la producción de la voz. A partir de la siringe se originan dos bronquios primarios extrapulmonares, estructuras relativamente cortas que entran en los pulmones por la porción ventromedial.

Anatomía de las vías aéreas inferiores

Los pulmones de las aves son relativamente rígidos y no se mueven de un modo apreciable durante el ciclo respiratorio, a diferencia de los mamíferos. En las aves no existe un diafragma funcional separando el tórax del abdomen, y los pulmones no se colapsan cuando la cavidad torácica es afectada por un neumotórax.

La mayor parte de la cavidad corporal no ocupada por otras vísceras se encuentra ocupada por sacos aéreos con paredes finas que proceden de los bronquios. Hay en la mayoría de las aves nueve sacos aéreos, que se dividen en craneales (cervicales, claviculares y torácicos craneales), torácico caudal y abdominal (figura 34.1); algunos penetran en el interior de los huesos y regiones subcutáneas fuera del celoma. Los volúmenes aéreos de los pulmones y sacos aéreos varían con el tamaño y la especie de ave, así como con el método de determinación. En el pato doméstico, los sacos aéreos torácicos caudales son los mayores y los sacos abdominales son relativamente pequeños.

El sistema de bronquios en las aves está formado por tres órdenes de ramificación antes de alcanzar las superficies de intercambio: bronquio primario extrapulmonar, que penetra en el pulmón sobre la superficie ventromedial y después de este punto es denominado bronquio primario intrapulmonar; los bronquios secundarios y los bronquios terciarios, a los que se denomina con mayor frecuencia parabronquios.

La primera serie de bronquios secundarios (bronquios ventromediales que son generalmente cuatro: ventromedial, dorsomedial, ventrolateral y dorsolateral) parten de los bronquios primarios intrapulmonares cerca del hilus del pulmón. Estos bronquios se extienden sobre la superficie ventromedial (más baja y más externa) del pulmón y reciben el gas desde los parabronquios. El saco aéreo cervical parte del primer bronquio ventromedial. El saco aéreo clavicular conecta con el primero, segundo y tercer bronquio ventromediales, mientras que el saco aéreo torácico craneal conecta principalmente con el tercer bronquio ventromedial. No existen grandes conexiones del cuarto bronquio ventromedial con los sacos aéreos, puede haber pequeñas conexiones a los sacos aéreos torácicos craneal y caudal. Los sacos aéreos torácicos craneales, claviculares y el saco aéreo cervical forman parte del grupo craneal y presentan conexión directa solamente con los bronquios secundarios ventromediales.

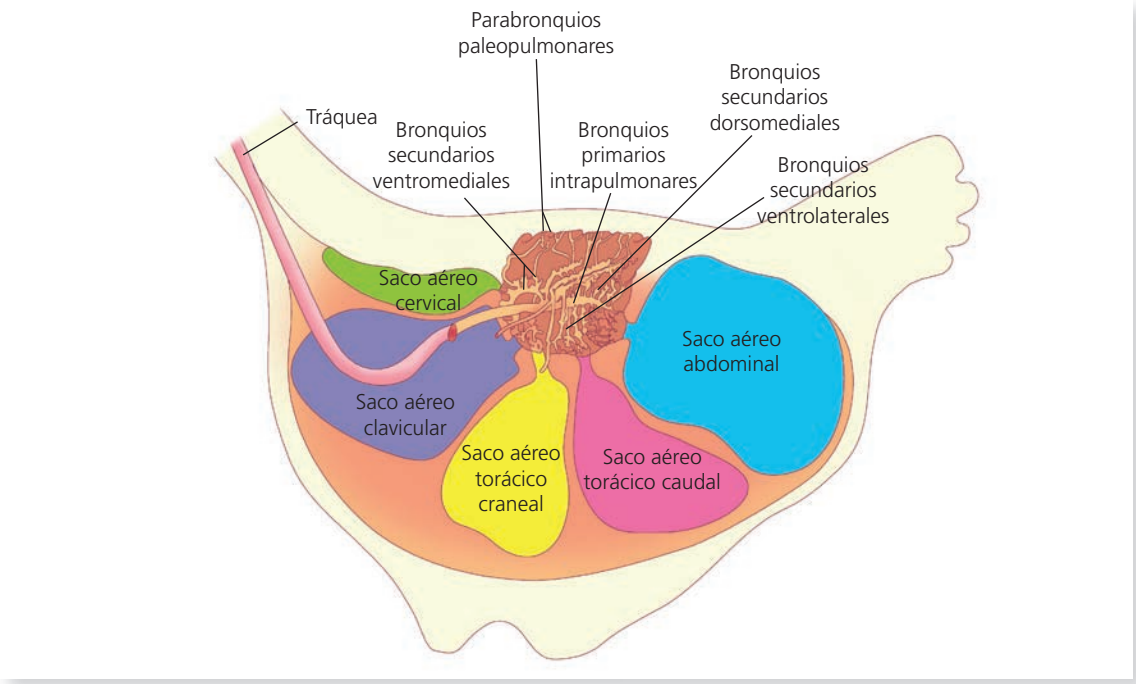


Figura 34.1 Estructura general de los pulmones y sacos aéreos en las aves. Modificada de King, A.S., 1966.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

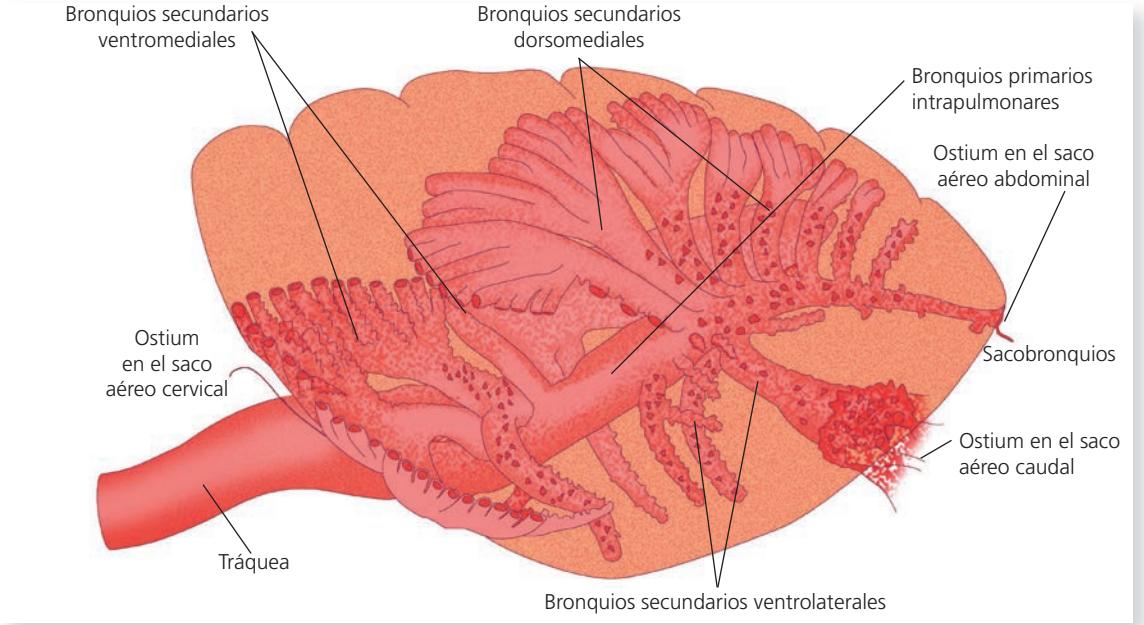


Figura 34.2 Disposición del sistema bronquial en las aves. Pulmón izquierdo del cisne *(Cygnus olor).* Modificado de Duncker, H.R., 1971.

Justo después de aparecer los bronquios ventromediales, los bronquios intrapulmonares primarios hacen una curva en S a través de la sustancia pulmonar que se dirige hacia la superficie dorsolateral debajo de las costillas; en este punto se originan una segunda y tercera serie de bronquios (dorsomediales y ventrolaterales). Los dos dorsomediales se ramifican sobre la superficie costal del pulmón, dando lugar a parabonquios. Los parabronquios junto con los bronquios ventromediales y dorsomediales forman un sistema de tubos paralelos llamados paleopulmón (figura 34.2). Los bronquios secundarios ventrolaterales pasan a lo largo de la parte ventral de la superficie costal del pulmón y conectan directamente con el saco aéreo torácico caudal. Los bronquios primarios intrapulmonares continúan hacia el borde caudal del pulmón y vacían hacia el saco aéreo abdominal. Los sacos aéreos torácicos y abdominales, por tanto, forman un grupo caudal que alcanza los bronquios ventrolaterales y los bronquios primarios intrapulmonares.

En la mayoría de las aves existe, además, una serie de bronquios secundarios (bronquios laterodorsales) y una red adicional de parabronquios, que se denomina neopulmón. Este neopulmón es más extenso en palomas, patos, gansos y gaviotas, y puede originarse en los segmentos iniciales de los bronquios dorsomediales, además de surgir de los bronquios primarios intrapulmonares y ventrolaterales. En estas aves, los principales troncos de bronquios secundarios dorsomediales son visibles en la superficie costal del pulmón. En las perdices, faisanes, codornices, gallinas y pájaros cantores, el neopulmón es tan extenso que los bronquios secundarios están desplazados hacia la sustancia pulmonar y no son visibles desde la superficie externa. Sin embargo, en ningún caso el neopulmón excede el 20-25 % del volumen pulmonar total. A la entrada de algunos sacos aéreos, los parabronquios vacían en extensos tubos llamados sacobronquios, que tienen un diámetro similar al de los bronquios secundarios.

Anatomía de los parabronquios

Los parabronquios son el tercer nivel de división bronquial en el pulmón del ave. Los parabronquios, junto con el manto tisular que los rodea, suponen la unidad básica de intercambio gaseoso. En cada pulmón de gallina hay del orden de 300-500 parabronquios. Los parabronquios neopulmonares presentan longitud variable, mientras que los paleopulmonares son similares a todo lo largo del pulmón. Cada parabronquio posee grandes invaginaciones desde su luz, denominadas atrios. Estos conducen desde la superficie opuesta a la apertura parabronquial, a unos conductos en forma de embudo llamados infundíbulos. Desde estos infundíbulos se extienden los capilares aéreos, que son la red tubular más pequeña del pulmón. El intercambio gaseoso se produce a través de las paredes de los capilares aéreos (figura 34.3).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

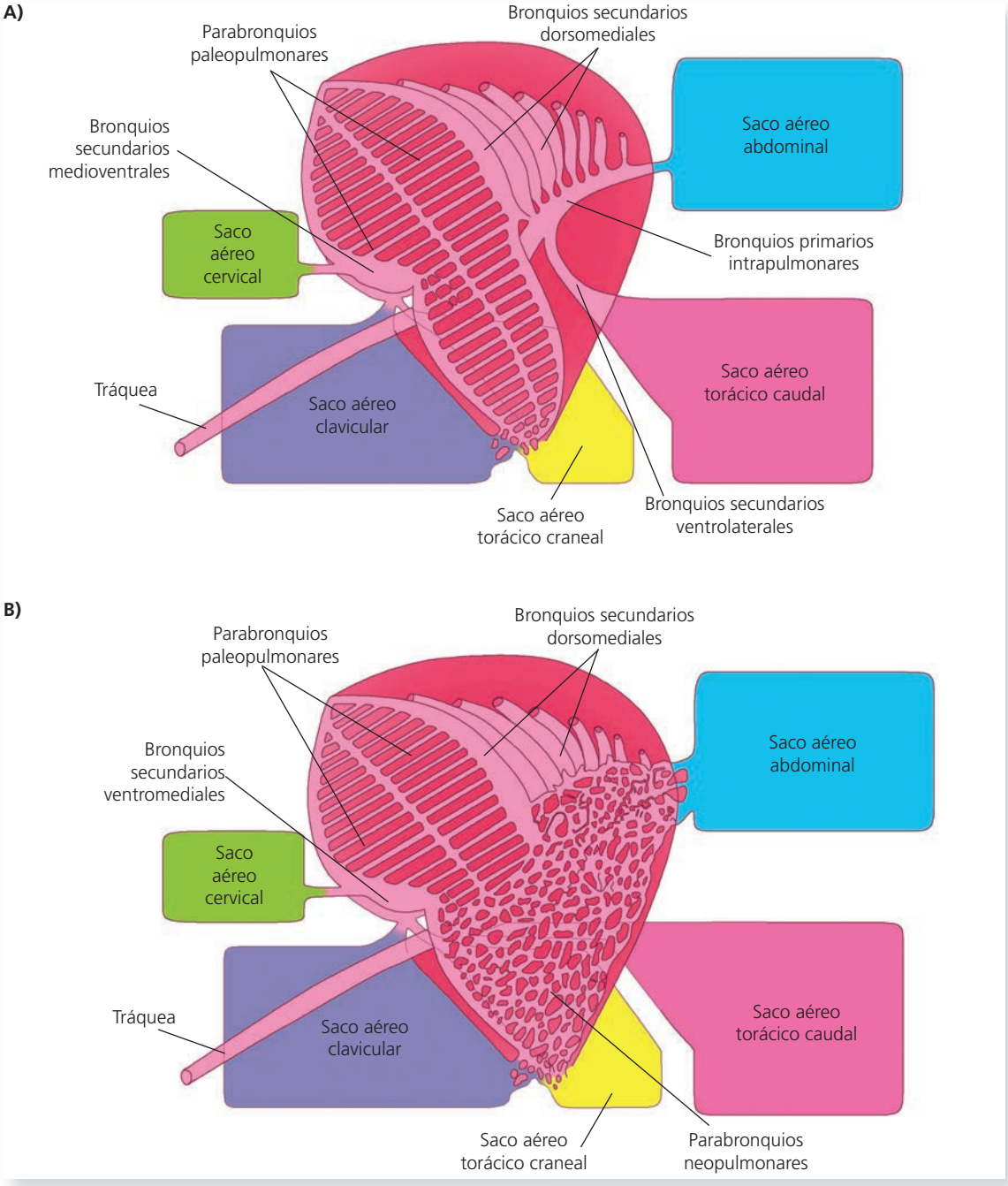


Figura 34.3 Esquema de la organización del sistema parabronquial en aves. **A)** En aves en las que solamente los parabronquios del paleopulmón están presentes (pingüino). **B)** En aves con la red parabronquial neopulmonar muy desarrollada, además de poseer parabronquios paleopulmonares (perdiz, faisanes, pollos, codornices y pájaros cantores). Modificado de Duncker, H.R., 1972.

Los pulmones de las aves contienen abundante músculo liso inervado por el vago y nervios del sistema nervioso simpático, con el fin de controlar el flujo de aire que alcanzan los parabronquios pulmonares. Los bronquios primarios y los segmentos iniciales de los secundarios poseen músculo circular, oblicuo y longitudinal. La musculatura lisa reduce el diámetro de la luz de los parabronquios hasta poder llegar a cerrarla completamente. Asimismo, el músculo liso que rodea la zona de origen de los bronquios secundarios ventromediales puede contraerse cuando la concentración de dióxido de carbono (CO_2) es baja, si bien este hecho no parece afectar al músculo liso de los parabronquios.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

MOVIMIENTO DE LOS GASES RESPIRATORIOS EN LAS DIFERENTES ESTRUCTURAS DEL TRACTO RESPIRATORIO DURANTE LA INSPIRACIÓN Y LA ESPIRACIÓN, Y LA BIOMECÁNICA IMPLICADA

Propulsión de los gases a través de los pulmones

El movimiento de gases a través de los pulmones requiere fuerzas que derivan de la acción de los músculos esqueléticos. De hecho, los músculos inspiratorios y espiratorios funcionan alternativamente durante el ciclo respiratorio, incluso en condiciones de reposo.

Cuando los músculos inspiratorios se contraen, el volumen de los sacos aéreos aumenta y la presión se hace menor que la atmosférica, lo cual provoca el flujo de entrada de aire desde la nariz y la boca del ave hacia los pulmones y sacos aéreos. Sin embargo, cuando los músculos espiratorios se contraen, el volumen de los sacos aéreos se reduce, aumentando la presión por encima de la atmosférica, forzando así la salida del gas desde los sacos aéreos y los pulmones a través de la boca y la nariz al exterior. Por tanto, el flujo de gas y su dirección varía en función de las presiones generadas por los movimientos de la musculatura respiratoria. Además, los pulmones desempeñan un papel de zona de paso, con poco volumen gaseoso y sin sufrir la expansión que generaría la captación de gas.

Movimientos del esternón y la caja torácica durante la respiración

El volumen de la cavidad corporal se altera como consecuencia de los movimientos respiratorios y de la pared torácico-abdominal, debido a la acción de los músculos respiratorios. Dado que las aves no poseen diafragma muscular, los músculos cervicales, torácicos y abdominales son fundamentales para realizar la inspiración y la espiración, que son procesos activos resultantes de la actividad muscular. La expansión de la cavidad durante la inspiración es posible gracias al funcionamiento de dos articulaciones en la caja torácica y en la porción vertebral. Cuando las costillas se desplazan cranealmente por efecto de los músculos inspiratorios, también se produce un movimiento ventral y lateral; el esternón, el coracoides y la fúrcula se mueven simultáneamente en dirección craneal y ventral, pivotando en su unión a la porción dorsal. El esternón debe moverse en esta dirección para conseguir un cambio de volumen adecuado en la respiración, y por ello hay que evitar presionar en esta zona durante la sujeción de las aves.

Presión de los sacos aéreos durante la respiración

Los valores de presión en los sacos aéreos en la respiración normal siguen, por lo general, el mismo patrón que el flujo de aire en la tráquea, con un pico de presión de +1 cm de H_2O (0,76 mmHg) respecto a la presión atmosférica justo al inicio de la espiración, que potencialmente decae durante la última parte de la misma. Durante la inspiración, el pico de presión es aproximadamente -1 mm H_2O (-0,76 mmHg) respecto a la presión atmosférica, que no se altera notablemente hasta que se inicia la espiración. Estas pequeñas fluctuaciones de la presión proporcionan la fuerza suficiente para conducir el gas a través de la superficie respiratoria durante el ciclo respiratorio. Además, las pequeñas oscilaciones de presión que se producen en los sacos aéreos y en el pulmón, como consecuencia del latido cardíaco, se superponen a menudo a la causada por los músculos respiratorios y, a su vez, ayudan a mezclar el gas en los sacos aéreos y el pulmón.

Impedancias en la respiración

En las aves se producen dos impedancias (resistencias) principales que deben ser superadas por el trabajo de los músculos respiratorios:

- La impedancia del movimiento de la caja torácica y pared abdominal, y la de la deformación de los pulmones y sacos aéreos.
- La impedancia en la interfase gas-líquido del pulmón y de la resistencia al flujo del gas.

Impedancia del movimiento de la caja torácica, la pared abdominal, de los pulmones y de los sacos aéreos

La caja torácica y las paredes abdominales constituyen estructuras elásticas que son deformadas por el trabajo de los músculos respiratorios durante el ciclo respiratorio. Cuando todos los músculos respiratorios están relajados, el esternón permanece aproximadamente a medio recorrido entre las posiciones en el pico de la inspiración y el pico de la espiración. Así, el retroceso de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

caja torácica ayuda a los músculos inspiratorios durante la primera mitad de la inspiración, pero crea resistencia durante la última parte. Del mismo modo, el retroceso elástico ayuda a los músculos durante la primera parte de la espiración, creando resistencia durante la última parte. Ambas fases de la respiración requieren una contracción activa de los músculos respiratorios para producir los cambios de volumen de la cavidad torácico-abdominal durante cada ciclo respiratorio.

La adaptabilidad es el cambio de volumen producido por unidad de cambio de presión, y mide la deformabilidad del sistema respiratorio. Los pulmones de las aves son relativamente rígidos y, por ello, la adaptabilidad se mide fundamentalmente en los sacos aéreos y las paredes corporales circundantes. En el sistema respiratorio de las gallinas se han encontrado unos valores de adaptabilidad máxima de 9,5 ml/cm H_2O, para un rango de presión transmural entre -10 y 0 cm de H_2O, y de 6,5 ml/cm H_2O, para un rango de presión de 0 a 10 cm H_2O. En la paloma doméstica (*Columbia livia*) y en el pato, las adaptabilidades del sistema respiratorio son 2,75 ml/cm H_2O y 7,7 ml/cm H_2O respectivamente, para un rango de presión transmural de 0 a 6 cm H_2O.

La frecuencia resonante es la frecuencia del movimiento natural del sistema respiratorio y en estas condiciones el trabajo requerido para mover la caja torácica es mínimo. La frecuencia resonante (f) puede ser calculada según la siguiente fórmula:

$$f = 1/2\pi x \sqrt{1/CM}$$

donde C es la adaptabilidad del sistema y M la masa.

La frecuencia del jadeo en la paloma se asemeja a la frecuencia resonante, minimizando así el trabajo de la respiración y el calor producido. Sin embargo, en gallinas y patos no es así.

Los pulmones de las aves apenas se deforman durante el ciclo respiratorio, por lo cual este proceso no requiere trabajo. No obstante, los parabronquios presentan un diámetro variable cuando cambia la presión intrapulmonar. En cuanto a los capilares aéreos, que parecen muy adaptables por sus finas paredes, no sufren colapso cuando hay compresión del sistema respiratorio.

La pared de los sacos aéreos posee una gran adaptabilidad y el trabajo realizado para la deformación de los sacos durante la respiración es una pequeña fracción del total. En parte, ello es debido a que las presiones intrapulmonares y celómicas durante la inflación y compresión del sistema respiratorio no son idénticas.

Impedancia en la interfase gas-líquido del pulmón

En los mamíferos, la mayor parte del trabajo realizado en la respiración en reposo se emplea en superar las fuerzas que existen en la interfase gas-líquido, especialmente en los alveolos. Con el fin de reducir la tensión superficial en esta interfase, en la superficie interna de los alveolos de los mamíferos existen unos neumocitos tipo II que segregan un agente tensoactivo.

En el pulmón de las aves, más concretamente en los parabronquios y capilares aéreos, existe un agente tensoactivo. Este procede de cuerpos osmiofílicos formados en las células del epitelio del atrio y aparece, al menos, a los 18 días de la incubación del pollo. Además, en estas mismas células o similares aparece una sustancia llamada "trilaminar", que consiste en láminas con dos capas osmiofílicas franqueadas por dos capas monosmiofílicas. En el caso de los parabronquios pulmonares, el intercambio gaseoso es pequeño durante el ciclo respiratorio, por tanto el trabajo para superar las fuerzas en la interfase gas-líquido es escaso y la repercusión en este aspecto del agente tensoactivo es pequeña. Sin embargo, el agente tensoactivo previene el paso de fluidos al interior de los espacios aéreos del pulmón, especialmente de los capilares aéreos.

Resistencia al flujo de gas

La porción tubular del sistema respiratorio impone una resistencia al flujo gaseoso que requiere una cantidad sustancial de trabajo. Esta resistencia es definida como la relación entre la presión a lo largo del sistema respiratorio (en cm de H_2O) y el flujo gaseoso a través del mismo (en litros/s).

Se denomina periodo respiratorio constante al tiempo que tarda el gas en entrar o salir del sistema respiratorio tras una contracción muscular. Viene dado por el producto de la resistencia debida a la viscosidad del flujo aéreo y la resistencia del movimiento tisular, y la adaptabilidad de la pared torácico-abdominal y de tabiques internos. En las aves el periodo respiratorio constante es más largo debido a la resistencia en relación a la adaptabilidad y al flujo aéreo.

Paso de gas a través del sistema respiratorio durante la inspiración y la espiración

El análisis de la respiración espontánea indica que, tanto durante la inspiración como

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

durante la espiración, el gas se mueve unidireccionalmente desde los bronquios primarios intrapulmonares hacia los bronquios secundarios dorsomediales y hacia los parabronquios del paleopulmón.

Durante la inspiración el flujo gaseoso se subdivide cuando alcanza los bronquios secundarios dorsomediales; una parte va hacia esos bronquios y otra parte se dirige, a través de los parabronquios del neopulmón, hacia los sacos aéreos caudales (sacos aéreos torácico-caudal y abdominal) (figura 34.4A y B). El gas que entra en los bronquios secundarios dorsomediales se dirige hacia los parabronquios paleopulmonares y, posiblemente, hacia los sacos aéreos del grupo craneal (sacos aéreos torácico craneal, clavicular y cervical). En el momento en que comienza la inspiración, el gas que estaba contenido en los bronquios secundarios dorsomediales y parabronquios paleopulmonares al final de la espiración previa, se mueve inmediatamente hacia los sacos aéreos craneales. El gas no entra en los bronquios secundarios ventromediales desde los bronquios primarios intrapulmonares, ni abandona estos bronquios para volver a entrar en los bronquios primarios intrapulmonares en esta fase del ciclo. Por tanto, se pueden resaltar tres hechos en la inspiración: 1) los sacos aéreos posteriores se llenan con aire relativamente fresco, que viene directamente del ambiente; 2) los sacos aéreos anteriores se llenan sustancialmente con gas que ha pasado ya por las superficies de intercambio respiratorio de los parabronquios, y este gas ha sufrido un descenso del contenido en O_2 y un aumento en el de CO_2, y 3) la dirección de la ventilación de los

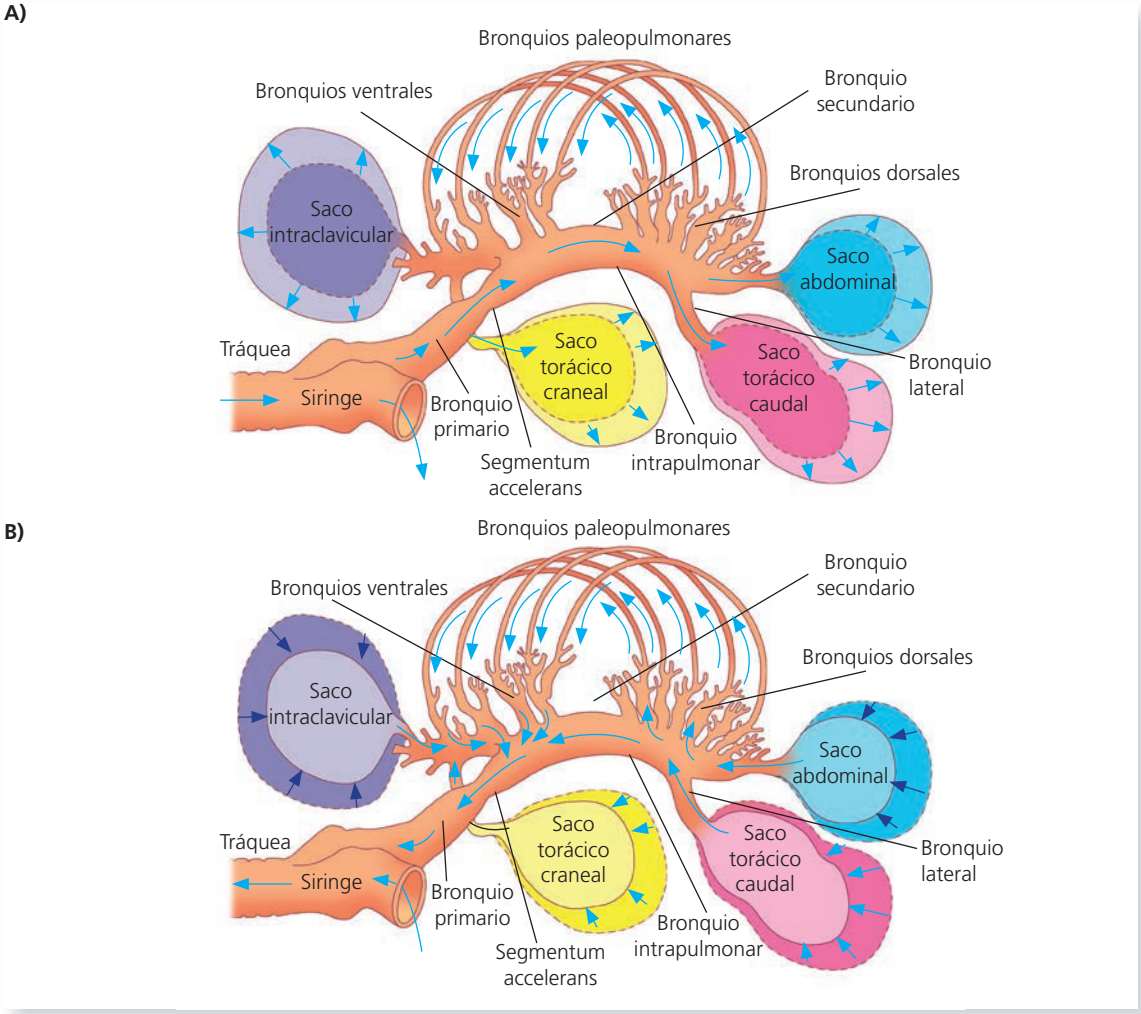


Figura 34.4 Representación esquemática del paleopulmón y sacos aéreos derechos de un ave, y la ruta seguida por la corriente de aire que fluye a través del sistema pulmonar durante la inspiración y la espiración. No se muestra el neopulmón. El bronquio intrapulmonar también se denomina neopulmón y mesobronquio. **A)** Inspiración. **B)** Espiración. Modificado de Ludders, J.W., 2004.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

parabronquios del paleopulmón durante la inspiración es caudal → craneal.

Durante la espiración, el gas se mueve desde los sacos aéreos caudales, otra vez a través del neopulmón, hacia los bronquios secundarios dorsomediales y los parabronquios paleopulmonares (figura 34.4B). Al mismo tiempo, el gas abandona los sacos aéreos craneales, a través de los bronquios secundarios ventromediales, y fluye hacia los bronquios primarios y de la tráquea hacia la atmósfera. Al menos durante la respiración en reposo, apenas algo de gas fluye directamente durante la espiración fuera del pulmón sin pasar a través de los parabronquios paleopulmonares; de este modo se evita que se produzca un efecto *shunt* o de impulsión en el pulmón.

Tres aspectos de la espiración merecen ser indicados: 1) el aire relativamente fresco de los sacos aéreos posteriores se dirige principalmente hacia los parabronquios; 2) el gas espirado ha pasado mayoritariamente por las superficies respiratorias y 3) el gas pasa a través del paleopulmón en dirección caudal → craneal durante ambas fases del ciclo respiratorio y viaja a través de los parabronquios neopulmonares bidireccionalmente.

Las condiciones aerodinámicas del pulmón son las responsables del paso unidireccional del gas a través del neopulmón, ya que no hay válvulas.

Tabla 32.1 Presiones parciales de O_2 y CO_2 en los sacos aéreos y al final de la espiración de diversas especies de aves*.

	Oca	Gallina	Pato
Clavicular			
PCO_2 Torr	35	44	39,2
PO_2 Torr	100	83,9	99,4
Torácico craneal			
PCO_2 Torr	35	41,6	35,7
PO_2 Torr	100	99,1	104,3
Torácico caudal			
PCO_2 Torr	28	24,2	18,9
PO_2 Torr	115	120,3	123,9
Abdominal			
PCO_2 Torr	28	14,7	17,5
PO_2 Torr	115	130	126,7
Final espiración			
PCO_2 Torr	35	36,7	35,7
PO_2 Torr	100	94,3	100,1

*Las mediciones fueron realizadas estando las aves en posición vertical y sin anestesiar.

PRESIÓN PARCIAL DE LOS GASES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Al comienzo de la inspiración, el primer gas que entra en la región de intercambio gaseoso en el pulmón y sacos aéreos caudales es el contenido en la porción nasal, traqueal y en los bronquios primarios intra y extrapulmonares. Este gas del espacio muerto ha pasado previamente a través de los parabronquios paleopulmonares y tienen una PCO_2 alta y una PO_2 que corresponde a la del gas al final de la espiración (tabla 32.1). A medida que se da la inspiración, el gas fresco procedente de la atmósfera alcanza los parabronquios paleopulmonares, experimenta cierto intercambio gaseoso y pasa a los sacos aéreos caudales (parte del gas puede pasar directamente sin atravesar la superficie de intercambio). Así, el último gas que entra en estos sacos aéreos tiene una PCO_2 baja y PO_2 alta. Parece ser que la mezcla gaseosa en los sacos caudales es incompleta durante una respiración, produciéndose una estratificación del gas. Así, el primer gas que abandona estos sacos al comienzo de la espiración y que pasa por las superficies de intercambio del neo y paleopulmón presenta menor PCO_2 y mayor PO_2 que el que abandona los sacos aéreos posteriormente. Por tanto, las superficies de intercambio gaseoso durante la mayor parte de la inspiración y espiración están expuestas a gas con baja PCO_2 y alta PO_2.

La PCO_2 del aire contenido en los sacos aéreos caudales no procede ni del intercambio gaseoso en las paredes de los sacos ni de la recirculación del gas paleopulmonar, sino que es el resultado de la reinspiración del CO_2 del espacio muerto y del gas intercambiado en el neopulmón. El valor promedio de la PCO_2 es menor y de la PO_2 es mayor en los sacos aéreos caudales que en el gas al final de la espiración, debido a la dilución del gas del espacio muerto con aire fresco y del intercambio limitado en el neopulmón (tabla 34.1).

Sin embargo, en los sacos craneales la PCO_2 es mucho más alta y la PO_2 es mucho más baja, debido al mayor nivel de intercambio con la sangre a medida que el gas atraviesa el paleopulmón. Además de este sistema de intercambio gaseoso, el efecto Haldane contribuye a que el gas en los sacos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

craneales y al final de la espiración tenga la PCO_2 más alta que la de la sangre de la arteria pulmonar.

INTERCAMBIO GASEOSO DESDE EL TRACTO RESPIRATORIO HASTA LA SANGRE Y LOS FACTORES QUE LO DETERMINAN

Sistema de intercambio de gases entre la sangre y los parabronquios

Cuando se estableció por primera vez el flujo unidireccional del aire a través de los parabronquios paleopulmonares, inmediatamente se planteó un intercambio contracorriente entre la sangre y el aire. Sin embargo, experimentos posteriores descartaron esta posibilidad al demostrar que la eficacia del intercambio gaseoso entre el aire y la sangre no disminuye si se invierte artificialmente la dirección del flujo del aire en los parabronquios. Hay estudios morfológicos y funcionales que han demostrado que el flujo sanguíneo en los vasos de intercambio respiratorio sigue un modelo de contracorriente cruzada, que genera un proceso más eficaz para el intercambio gaseoso pulmonar que en los mamíferos. Según este modelo, el gas fluye a través de los parabronquios en ángulo recto hacia la sangre en los capilares sanguíneos (figura 34.5). A medida que el gas fluye a través de los parabronquios, el CO_2 va siendo extraído de la sangre, mientras que el O_2 va pasando a la misma. La cantidad de gas intercambiado en esta región es mayor cuando el aire entra que, cuando sale de ella. Por otro lado, la sangre que entra en el intercambio gaseoso a todo lo largo de los parabronquios tiene una composición similar. La presión parcial de los gases en la sangre que abandona los parabronquios resulta de la mezcla de sangre capilar que baña varios segmentos del sistema.

Factores que determinan la cantidad de gas intercambiado

Se entiende por conductancia la facilidad con la que una molécula puede moverse de un sitio a otro. El movimiento de O_2 desde la atmósfera a los capilares aéreos del pulmón está esencialmente determinado por la ventilación pulmonar, es decir, se trata de una conductancia por convección. De igual modo, el movimiento de sangre desde los pulmones a los tejidos depende de una conductancia por convección dada por el gasto cardíaco. Sin embargo, la transferencia de O_2 entre el aire y la sangre en el pulmón, y entre la sangre y las células en los tejidos, está determinada por conductancias de difusión. En el pulmón, la conductancia depende de la estructura de la zona de intercambio, de la distancia de difusión en los hematíes y de la tasa de O_2 unida a la hemoglobina en la sangre.

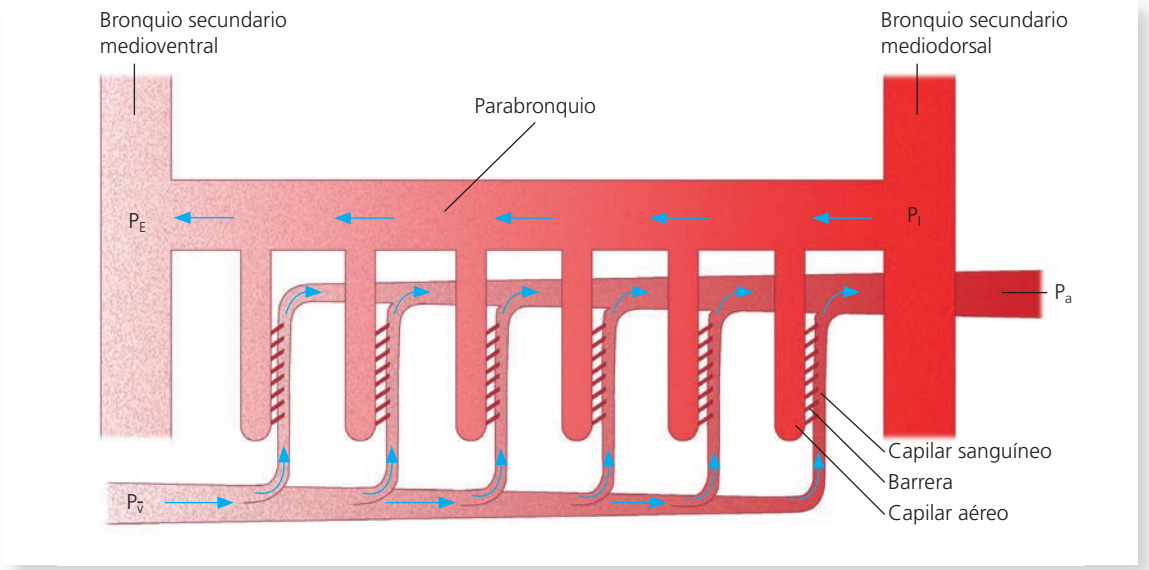


Figura 34.5 Modelo del intercambio de gases en contracorriente en los parabronquios. Esquema que muestra un parabronquio y los capilares aéreos que surgen perpendicularmente. Los capilares sanguíneos recorren la periferia dirigiéndose hacia el centro de los parabronquios y contactando con los capilares aéreos durante el pequeño tramo de la longitud total de los parabronquios. Modificada de Scheid, P.J. y Piiper, J.M.; en Seller, T.J., 1987.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Superficie de intercambio entre los capilares aéreos y los capilares sanguíneos

La relación entre la superficie de intercambio en los pulmones y el volumen de tejido respiratorio es de dos a cuatro veces mayor en las aves que en los mamíferos de igual o similar peso, debido al pequeñísimo diámetro de los capilares aéreos.

Volumen de los capilares sanguíneos

El volumen total de sangre en los capilares de los dos pulmones es muy grande. Ello permite que los glóbulos rojos dispongan de más tiempo para equilibrar el contenido de gas con los capilares aéreos. Además, el reclutamiento de capilares sanguíneos puede prevenir una disminución sustancial en el tránsito cuando el gasto cardíaco aumenta en el ejercicio físico. Esta característica hace posible mantener el valor de la PO_2 en los capilares sanguíneos próximo al de los capilares aéreos adyacentes, a pesar del incremento del consumo de O_2 durante el vuelo, que puede llegar a ser de 10 a 20 veces el nivel basal.

Grosor de la barrera gas-sangre

El valor promedio del espesor de la barrera de intercambio gaseoso en los mamíferos es de tres a cuatro veces mayor que en las aves de similar peso. Esta barrera está formada, fundamentalmente, por el endotelio capilar, la lámina basal y el epitelio, junto con la superficie osmiofílica. El colágeno y los fibrocitos se encuentran dispersos en la barrera. El grosor de la barrera varía de unas zonas a otras produciéndose ondulaciones que aumentan la estabilidad mecánica, ya que disminuyen la resistencia global a la difusión gaseosa. Asimismo, el espesor de la barrera es muy fino debido a la relativamente rígida construcción de la pared entre los capilares sanguíneos y los aéreos. Todo ello permite aumentar la eficacia en el intercambio gaseoso en las aves voladoras, permitiéndoles mayores tasas metabólicas.

Tasa de O_2 unido a la hemoglobina

La tasa de unión del O_2 a la hemoglobina influye en la capacidad de difusión del O_2 del pulmón. Esta unión depende del grado de saturación de la hemoglobina y de la velocidad de la cinética enzimática de diversas reacciones químicas de los eritrocitos. La tasa de unión del O_2 a la hemoglobina es similar en los seres humanos, patos y pollos, siendo la resistencia de difusión, especialmente dentro del eritrocito, el mayor determinante de la velocidad de captación de O_2 por estas células.

TRANSPORTE DE GASES POR LA SANGRE

El O_2 se desplaza desde los capilares aéreos hacia la sangre, mientras que el CO_2 se dirige desde la sangre hacia los capilares aéreos. Ambos gases son transportados en la sangre de forma muy variada, pero su interacción con la hemoglobina es muy importante para el transporte en cantidades adecuadas.

Transporte de O_2

Una de las vías de transporte de un gas es disuelto en líquido. En este contexto, la concentración de gas en disolución será directamente proporcional a su presión parcial en la disolución (ley de Henry) y a su coeficiente de solubilidad en dicha disolución. Dependiendo de estos factores, una fracción pequeña de O_2 se encuentra disuelto en el medio sanguíneo. No obstante, la vía fundamental para el transporte de O_2 es la hemoglobina.

La hemoglobina en las aves está compuesta por un grupo prostético que contiene hierro (Fe^{2+}), denominado grupo hemo, y una proteína denominada globina. El grupo hemo es el sitio de unión de las moléculas de O_2 a la hemoglobina. Existen diferencias entre la hemoglobina de las aves y la del resto de vertebrados. En las aves adultas existen dos tipos diferentes de hemoglobina, la A y la D, que se diferencian en su afinidad por el oxígeno. La hemoglobina A es con frecuencia la forma más abundante (70 %) y posee una menor afinidad por el O_2, por lo cual el oxígeno transportado se disocia con más facilidad. En general, la hemoglobina de las aves muestra mayor cooperatividad, es decir, la unión de una molécula de oxígeno a la hemoglobina facilita la unión de la siguiente molécula. Este fenómeno se debe a cambios estructurales en la disposición del grupo hemo según esté oxigenado o no, respecto a la globina de la hemoglobina. Esta cooperatividad es la que hace que la curva de unión de O_2 a la hemoglobina sea sigmoidea. La ventaja de la alta cooperatividad es que aumenta el aporte de O_2 a los tejidos. La presencia de dos tipos de hemoglobina con diferentes afinidades por el O_2 permite que los eritrocitos posean un mayor intervalo de presiones parciales de O_2 en las que se pueda unir o disociar. Esto es ventajoso para las aves, que tienen que soportar grandes variaciones en las presiones parciales de O_2 cuando se mueven

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de un hábitat a otro. En condiciones *in vivo*, la saturación de la hemoglobina por el O_2 puede variar según las condiciones de las PCO_2 y del pH de la sangre. A continuación se detallan estos factores y otros de gran interés.

Factores que afectan a la afinidad de la hemoglobina por el O_2

Fosfato orgánico. Los fosfatos orgánicos localizados dentro de los eritrocitos interaccionan con la hemoglobina y alteran su afinidad por el O_2. En definitiva, cuando aumenta el grado de unión de fosfatos orgánicos a la hemoglobina, disminuye la afinidad por el O_2, desplazándose la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. La distinta afinidad que presenta la hemoglobina por el O_2 según la adaptación de las aves a la altitud o al nivel del mar no parece ser debido a la unión de grupos fosfato orgánico.

Concentración de iones hidrógeno [H^+]. El valor de [H^+] tiene una gran influencia en la afinidad de la hemoglobina por el O_2. Así, cuando aumenta la [H^+], la hemoglobina cede más fácilmente el O_2, lo cual supone un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. El efecto Bohr es una medida de la influencia de la [H^+] sobre la afinidad de la hemoglobina por el O_2. En las aves, el CO_2 no parece ejercer un efecto directo sobre la afinidad de la hemoglobina por el O_2, sino que es el aumento de la PCO_2 en los capilares tisulares el que favorece la liberación de O_2 de la hemoglobina a causa de la formación de H^+ al ser hidratado el CO_2.

Efecto de la temperatura de la sangre. Las altas temperaturas disminuyen la afinidad de la hemoglobina por el O_2, y al contrario, las bajas temperaturas la incrementan. Por ello cuando la sangre pasa por los tejidos en los cuales la temperatura es más elevada que en los pulmones, como sucede en el músculo realizando ejercicio físico, la liberación de O_2 hacia las células aumenta.

Transporte de CO_2

El CO_2 está presente en la sangre de las aves, al igual que en la de los mamíferos, en tres formas distintas: 1) disuelto en la sangre; 2) unido a grupos amino de la hemoglobina, formando la carbaminohemoglobina, y 3) como iones bicarbonato (HCO_3^-), la mayoría de los cuales está en el plasma.

La mayor parte del CO_2 de la sangre se encuentra en forma de HCO_3^-. Cuando el CO_2 difunde desde los tejidos hacia los capilares sanguíneos, la mayor parte penetra en los eritrocitos. Allí se combina con H_2O, reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, para formar H_2CO_3, que a su vez se disocia en HCO_3^- y H^+. El HCO_3^- difunde hacia el plasma para ser conducido hacia los pulmones, donde volverá a penetrar en los eritrocitos y de nuevo formará CO_2, que difunde hacia los capilares aéreos para ser eliminado del organismo.

Por el efecto Haldane, la desoxigenación de la sangre incrementa la capacidad de la hemoglobina para llevar CO_2, por ello, en los capilares tisulares, la liberación de O_2 (desoxigenación) favorece la captación de CO_2. En los capilares sanguíneos pulmonares el proceso es el contrario, la liberación del CO_2 desde la sangre favorece la oxigenación de la hemoglobina.

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN EN LAS AVES

La respiración debe estar regulada para adecuarse a las demandas impuestas por los cambios en la actividad metabólica (reposo o vuelo) o de diversos tipos de señales sensoriales (calor o frío). El control de la respiración en las aves se lleva cabo fundamentalmente por dos mecanismos: de tipo químico y por regulación nerviosa. Ambos influyen en el ritmo inherente y en el rendimiento del centro respiratorio. Se considera que el cerebro de las aves posee un centro respiratorio, aunque no ha sido completamente demostrado. Asimismo, y al igual que en los mamíferos, el generador de ritmos parece estar localizado en la protuberancia y el bulbo raquídeo, mientras que las señales facilitadoras o inhibidoras provienen de regiones superiores del cerebro. El control de la frecuencia respiratoria y de la duración de la inspiración depende de una retroalimentación aferente vagal originada en receptores pulmonares, quimiorreceptores extrapulmonares, mecanorreceptores y termorreceptores. A continuación se describen estos receptores y, finalmente, las vías nerviosas implicadas.

Componentes del sistema de control

Quimiorreceptores intrapulmonares

Estos receptores se encuentran localizados en los pulmones, más concretamente en la región de intercambio gaseoso del pulmón. La estimulación de estos receptores genera una descarga neuronal que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

provoca disminución de la amplitud respiratoria y aumenta la frecuencia. Sin embargo, no se conoce en profundidad el papel preciso que desempeñan estos receptores en el control de la respiración en cada ciclo respiratorio.

La actividad de estos receptores depende de la concentración de CO_2 [CO_2]. Así, la frecuencia de descarga de los receptores disminuye logarítmicamente a medida que la [CO_2] aumenta. Estos receptores no son estimulados por la expansión del sistema respiratorio o por hipoxia. Presentan además una cierta sensibilidad al ión H^+, pero son más sensibles a los cambios de CO_2. No obstante, si la temperatura corporal se incrementa por encima del valor normal, la sensibilidad a los cambios de [CO_2] se va perdiendo. Estos receptores presentan descargas en la respiración espontánea y durante la ventilación; así, se produce un pico de descargas de frecuencias en la inspiración y una leve descarga en la espiración.

Diversos estudios muestran la importancia de estos receptores en el control de la respiración. De hecho, en algunos casos, solamente se estimulan los receptores intrapulmonares, mientras que otros quimiorreceptores centrales o periféricos no se alteran. Sin embargo, algunos estudios sugieren que estos receptores intrapulmonares funcionan primariamente para controlar el patrón de la respiración, pero no determinan la ventilación total.

Quimiorreceptores extrapulmonares: cuerpos carotídeos

Se encuentran localizados bilateralmente en la cavidad torácica, cerca de los ganglios nudosos de los vagos, desde donde reciben la inervación y ejercen un papel importante en el control de la respiración.

Los cuerpos carotídeos contienen quimiorreceptores responsables de la detección de la caída de la PO_2 y del aumento de la PCO_2 en la sangre arterial. De tal modo que cuando disminuye la PO_2, incrementan la velocidad de descarga de impulsos al centro respiratorio, provocando un aumento de la ventilación. Cuando aumenta la PO_2 o disminuye la PCO_2, se reduce transitoriamente la velocidad de descarga desde los cuerpos carotídeos. Estas respuestas son similares a las observadas en mamíferos.

Receptores de distensión pulmonar o mecanorreceptores intrapulmonares

Estos mecanorreceptores se encuentran probablemente localizados en los sacos aéreos o en los tejidos que los rodean. Recientes experimentos han llevado a pensar que los mecanorreceptores intrapulmonares están implicados en el control de la respiración de las aves, por ser sensibles al grado de inflación. Los cambios en el volumen torácico-abdominal en las aves alteran la duración tanto de la inspiración como de la espiración, dependiendo de cuándo se aumenta el volumen. Este hecho sugiere la importancia de la retroalimentación mecánica en el control de los movimientos respiratorios.

No obstante, el efecto mecánico de la respiración gracias a estos mecanorreceptores, que son insensibles a la hipoxia e hipercapnia, interfiere con los efectos que las presiones de los gases (sobre todo del CO_2) ejercen sobre los quimiorreceptores intrapulmonares. De tal modo que cuando se inflan los pulmones con aire nuevo, las aves muestran una respuesta apneica similar a la que se produce al inflarse los pulmones de los mamíferos. Esta respuesta fue explicada por la existencia de receptores de distensión en el sistema pulmonar, que produciría el reflejo de Hering-Breuer, similar a los mamíferos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la PCO_2 baja activa los quimiorreceptores intrapulmonares, lo cual puede provocar la apnea, no pudiéndose valorar, por tanto, el efecto de los mecanorreceptores que actuarían en el mismo sentido.

Termorreceptores

En las aves, la principal vía de eliminación del calor es por evaporación desde las superficies del tracto respiratorio, por tanto se debe equilibrar el intercambio gaseoso con las pérdidas de calor por evaporación. Los termorreceptores se localizan central y periféricamente, siendo el hipotálamo el que se encarga de integrar la información originada por diversas fuentes. En las aves, los termorreceptores de la médula espinal tienen gran importancia en el jadeo y el temblor, pero a temperatura ambiente la acción de receptores periféricos también puede desencadenar estas respuestas.

Cuando las aves se enfrentan a una exposición al calor, aumenta marcadamente la frecuencia respiratoria, disminuyendo de forma paralela el volumen corriente, pero con un efecto neto de un aumento de 6 a 7 veces de la ventilación minuto. En algunas aves, un gran aumento de la ventilación minuto no genera cambios en los gases en sangre arterial ni en el pH. Esto se debería a que el control de la respiración actuaría maximizando la respiración del espacio muerto de las vías aéreas, aumentando la pérdida de agua por evaporación y el enfriamiento corporal sin hiperventilar los parabronquios.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Otros posibles receptores

Se ha realizado la descripción anatómica de otros posibles quimiorreceptores, como los localizados en el tejido conectivo entre la aorta y la arteria pulmonar, o sobre las superficies dorsal y lateral de la aorta. Sin embargo, se desconoce el papel que tienen en el control de la respiración.

Vías aferentes

La vía aferente que siguen los receptores quimiorreceptores intrapulmonares de CO_2 hacia el cerebro se da a través de los nervios vagos y, en menor grado, por vía simpática. Estos nervios se proyectan en el complejo solitario, núcleo sulcal dorsal, núcleo parasolitario y el núcleo comisural. Los quimiorreceptores extrapulmonares conectan con los nervios glosofaríngeo y el vago.

BIBLIOGRAFÍA

- Brackenbury, J.H.; Avery, P. y Gleeson, M. "Respiration in exercising fowl. I. Oxygen consumption, respiratory rate and respired gases". *Journal of Experimental Biology.* 1981; 93:317-25.
- Brown, R.E.; Brain, J.D. y Wang, N. "The avian respiratory system: a unique model for studies of respiratory toxicosis and for monitoring air quality". *Environmental Health Perspectives*. 1997; 105(2):188-200.
- Duncker, H.R. "The lung air sac system of birds. A contribution to the functional anatomy of the respiratory apparatus". *Ergeb Anat Entwicklungsgesch.* 1971; 45(6):7-171.
- Duncker, H.R. "Structure of avian lungs". *Respiratory Physiology.* 1972; 14(1):44-63.
- Fedde, M.R. "Relationship of structure and function of the avian respiratory system to disease susceptibility". *Poultry Science.* 1998; 77(8):1130-8.
- King, A.S. "Structural and functional aspects of the avian lungs and air sacs". En: Felts, W.J.L. y Harrison, R.J. (eds.). *International Review of general and experimental zoology*. Vol. 2, 1966. Academic Press, New York.
- Ludders, J.W. "La respiración de las aves". En: Reece, W.O. (ed.), *Dukes Fisiología de los Animales Domésticos.* 2004. Editorial Acribia, Zaragoza.
- Maina, J.N. "Functional morphology of the avian respiratory system, the lung-air system: efficiency built on complexity". *Ostrich: Journal of African Ornithology,* 2008; 79: 117-132.
- Scheid, P.J. y Piiper, J. "Gas exchange and transport". En: Seller, T.J. (ed.), *Bird respiration*. Vol. 1, 1987. CRC Press, Boca Raton.
- West, J.B. "Comparative physiology of the pulmonary blood-gas barrier: the unique avian solution". *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2009; 297(6):R1625-34.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte VI
Sistema excretor

Coordinador:
Javier González Gallego

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 35

Función renal

María Jesús Tuñón González

Contenidos:

- **Anatomía funcional del riñón: morfología y organización celular, aparato yuxtaglomerular, inervación y vascularización.**
- **Función renal: depuración, medida de la filtración y del flujo renal.**
- **Filtración glomerular.**
- **Regulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración. Regulación intrínseca y extrínseca.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La capacidad de los animales más avanzados para vivir en un medio osmótico fluctuante se debe a la estabilidad de su líquido extracelular o "medio interno". En los mamíferos y las aves, los riñones, por su actividad excretora, desempeñan un papel vital en la homeostasis; de hecho, controlan la excreción de solutos y agua manteniendo constante la composición y el volumen de los líquidos corporales. Los riñones elaboran la orina, que sirve de vehículo de eliminación de los productos finales del metabolismo, y regulan, simultáneamente, el equilibrio adecuado de las sustancias más necesarias.

Las principales funciones excretoras del riñón se pueden resumir en:

1) El mantenimiento de las concentraciones adecuadas de solutos.
2) El mantenimiento de un adecuado volumen corporal.
3) La eliminación de los productos finales del metabolismo (urea, ácido úrico, etc.).
4) La eliminación de las sustancias extrañas (fármacos, pesticidas, aditivos alimentarios, etc.) y de sus productos metabólicos.
5) La regulación del equilibrio ácido-base.

Además de estas funciones excretoras, el riñón secreta sustancias reguladoras importantes, como la eritropoyetina, la renina, la forma metabólica más activa de la vitamina D y ciertas prostaglandinas, entre otras.

Los riñones producen un ultrafiltrado de plasma y, a través de procesos de reabsorción y secreción, excretan o conservan de forma selectiva el agua y los solutos. Para entender cómo realizan estas importantes funciones es necesario considerar, en primer lugar, la relación entre su estructura y función, ya que en el riñón la forma y la función están íntimamente relacionadas.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Morfología renal y organización celular

A pesar de la existencia de marcadas diferencias anatómicas, el diseño básico de los riñones de los diferentes animales domésticos es el mismo. La estructura macroscópica del riñón de los mamíferos se muestra en el corte longitudinal de la figura 35.1. En la superficie media del riñón, generalmente cóncava, se encuentra el hilio renal a través del cual entran o salen las arterias y venas renales, los linfáticos, los nervios y la pelvis renal que forma

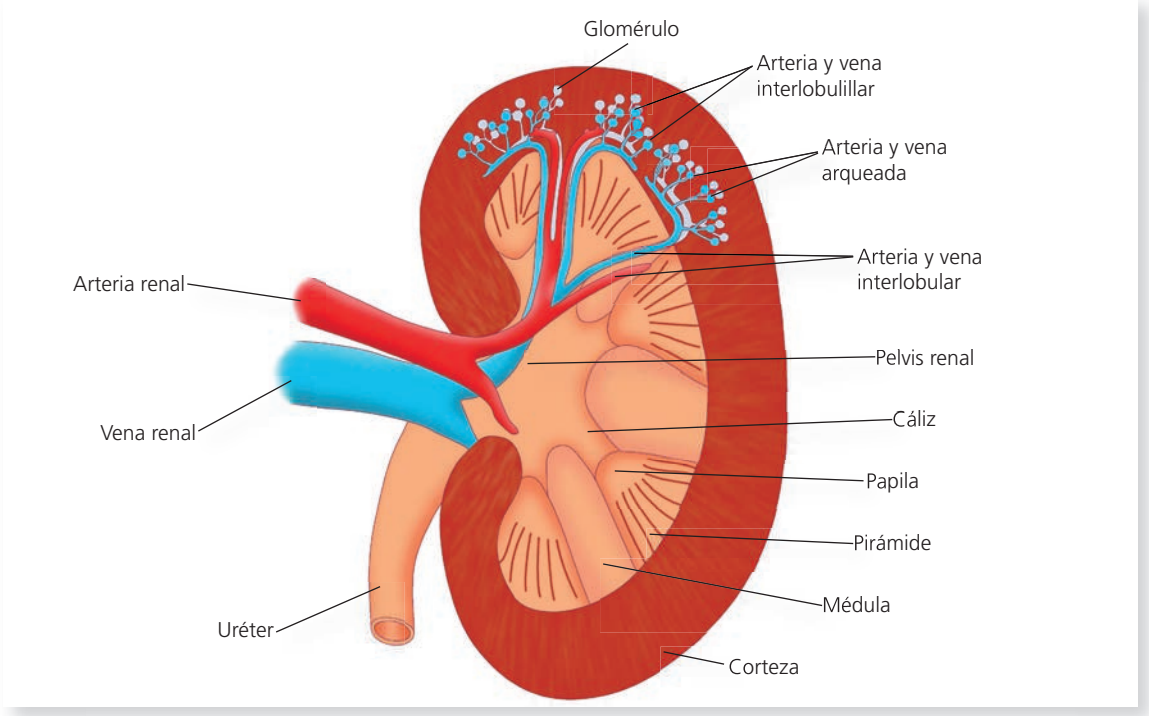


Figura 35.1 Corte longitudinal del riñón: disposición anatómica y vascular.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el origen del uréter. En un corte de riñón se distinguen macroscópicamente dos zonas concéntricas diferenciadas: un área oscura y externa, la corteza, y un área más pálida e interna, la médula. La médula renal está constituida por las pirámides renales, cuyos vértices convergen en proyecciones denominadas papilas renales que, a su vez, son recibidas por cavidades, que son los cálices de la pelvis renal. El riñón de la vaca y el cerdo, al igual que el del hombre, contiene varias papilas renales, mientras que en el de la mayoría de los animales domésticos, como el gato, el caballo y la oveja, la papila de cada pirámide renal está unida con la papila adyacente formando una única papila o cresta medular que se proyecta en la pelvis renal. Desde la pelvis renal, la orina se dirige, a través de los uréteres, hacia la vejiga urinaria en donde se almacena y de ahí sale al exterior del cuerpo por la uretra.

Los riñones de las aves son, en relación con su tamaño corporal, más grandes que los de los mamíferos, y no existe una clara separación entre la corteza, la médula o la pelvis renal. Los uréteres transportan la orina a la cloaca, desde donde es evacuada con las heces. La mayoría de las aves carecen de vejiga urinaria.

La unidad funcional del riñón de los mamíferos y aves es la nefrona, un intrincado tubo epitelial que está cerrado por un extremo y que por el otro se abre en la pelvis renal mediante el tubo colector (figura 35.2). Cada nefrona está constituida por un glomérulo o corpúsculo renal formado por un capilar glomerular a través del cual se filtra el plasma, rodeado por la cápsula de Bowman, y un sistema tubular donde el líquido filtrado se convierte en orina. Existen aproximadamente 400.000 glomérulos/riñón en el gato y 800.000 en el perro. Los glomérulos de las aves son más delgados y más numerosos que los de los mamíferos.

El sistema tubular se divide en el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector. Su pared está constituida por tan solo una capa de células epiteliales que difieren en estructura y función en las distintas regiones (figura 35.3B).

El túbulo proximal recoge el filtrado glomerular desde el espacio de Bowman. Comprende una porción contorneada proximal, situada en la corteza, y una porción recta que desciende hacia la médula renal. Para algunos autores, el túbulo proximal está constituido por tres segmentos: 1, 2 y 3; los dos primeros corresponden a las zonas del comienzo y final del túbulo contorneado proximal y el tercero a la parte recta. En cualquier caso, todos los segmentos son estructural y funcionalmente muy semejantes. Las células epiteliales que forman su

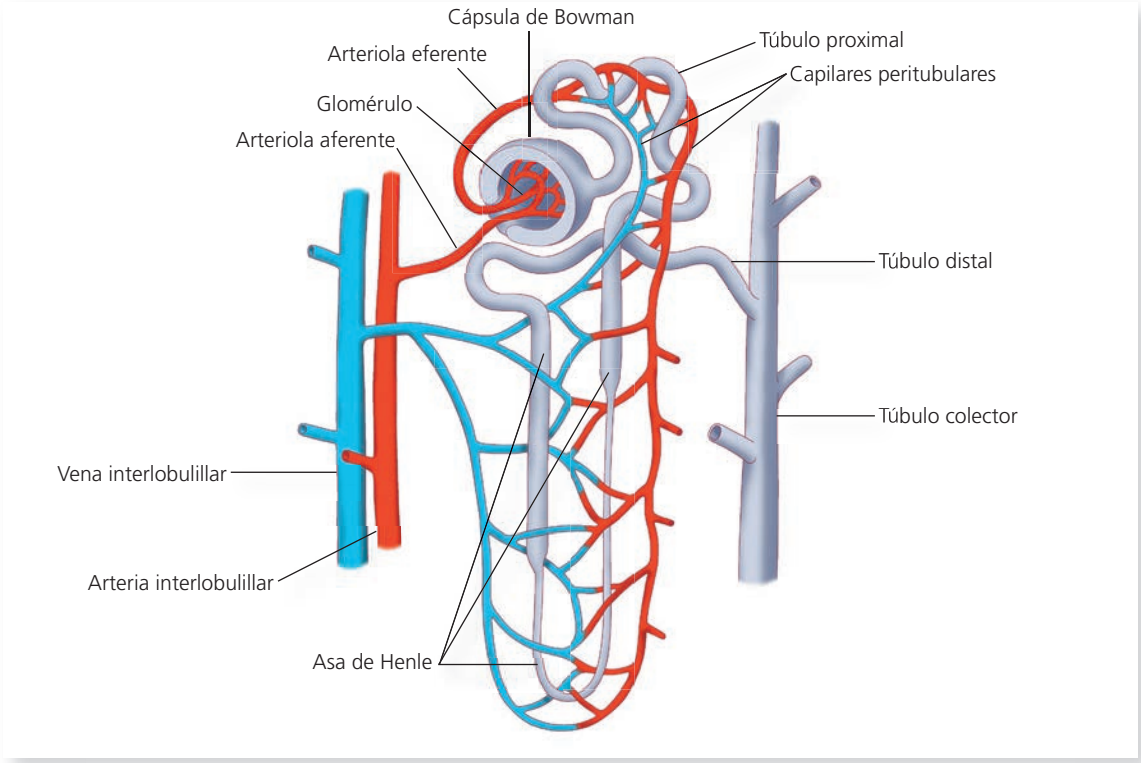


Figura 35.2 Nefrona: estructura funcional y vascularización.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pared son cúbicas y contienen numerosas mitocondrias; de hecho, en esta zona del sistema tubular se realizan aproximadamente el 70 % de todos los procesos de reabsorción y secreción tubulares que precisan de un aporte de energía. El epitelio, en su cara apical, tiene un borde en cepillo formado por tupidas microvellosidades con complejos de unión muy estrechos.

En el asa de Henle se distinguen un segmento delgado y otro grueso. El segmento delgado consta de una parte descendente y otra ascendente formadas por un epitelio delgado sin borde en cepillo y con pocas mitocondrias, lo que indica escasa actividad metabólica en estas zonas. Ahora bien, la parte ascendente del segmento delgado es mucho menos permeable al agua que la parte descendente y solamente se encuentra en algunas nefronas. El segmento grueso ascendente está constituido por un epitelio engrosado rico en mitocondrias. Las ramas descendente y ascendente se encuentran muy próximas entre sí y en ellas el líquido filtrado va en direcciones opuestas. Su longitud depende, como se verá más adelante, del tipo de nefrona de que se trate. Al igual que el túbulo proximal, el asa de Henle es una región importante en los procesos de reabsorción y secreción de diversas sustancias y tiene, además, una función esencial en los mecanismos de concentración y dilución de la orina.

El túbulo distal comienza con las células de la mácula densa que forman parte del aparato yuxtaglomerular. Comprende el denominado segmento de dilución o porción contorneada del túbulo distal, similar al segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle y cuyo epitelio es impermeable al agua y a la urea, y el túbulo distal posterior o túbulo conector, que es similar al túbulo colector en el que drena.

En el túbulo colector se distinguen dos tipos de células: las células principales o claras, más numerosas, tienen escasos orgánulos celulares; las células intercalares u oscuras, sin embargo, se caracterizan por la presencia de un gran número de mitocondrias y ribosomas y tienen un papel esencial en la regulación del equilibrio ácido-base. Al igual que el túbulo distal posterior, el túbulo colector es permeable al agua en presencia de hormona antidiurética (ADH) e impermeable en su ausencia. Esta zona tubular puede a su vez dividirse en conducto colector cortical, medular y papilar.

Desde un punto de vista funcional, las regiones de la nefrona de posición posterior al aparato yuxtaglomerular reciben la denominación de nefrona distal. Es decir, la nefrona distal estaría constituida por los túbulos distal y colector. En conjunto, su función incluye la reabsorción de Na^+ y Cl^-, la secreción de H^+ y K^+, y un papel fundamental en la concentración y dilución de la orina.

Los glomérulos, túbulos proximales y túbulos distales están situados en la corteza renal, mientras que el asa de Henle y los tubos colectores se encuentran en la médula. En los riñones caninos, sin embargo, no se encuentran glomérulos dentro de una amplia zona periférica de la superficie cortical externa.

Los vertebrados que no poseen asas de Henle (como peces, anfibios y reptiles) no pueden elaborar una orina que sea hipertónica con relación a la sangre; solamente las aves y los mamíferos tienen esta capacidad. La nefrona de los mamíferos está constituida de forma que el asa de Henle y el conducto colector van paralelos y en la dirección radial del riñón, y tienen la capacidad de concentrar la orina hasta 25 veces la concentración plasmática. En las aves, la mayor parte de las nefronas son parecidas a las de los reptiles, es decir, carecen de asas de Henle y, por ello, se denominan nefronas de "tipo reptiliano". Algunas nefronas, sin embargo, poseen asas de Henle como las de los mamíferos, de ahí que se denominen nefronas de "tipo mamífero" y que, al igual que estos, sean capaces de producir una orina hiperosmótica con respecto al plasma. Ahora bien, la capacidad de concentración es menos pronunciada que la de los mamíferos, debido a la pequeña proporción de nefronas con asas de Henle y a que, en estas, las asas de Henle son cortas, siendo la máxima concentración osmótica de la orina aproximadamente dos veces la concentración plasmática.

El número de nefronas es proporcional al volumen de sangre a depurar y oscila, en los mamíferos, entre las 12.000 del ratón y los 8 millones del elefante. En animales domésticos, varía entre los 190.000 del gato y los 4 millones de la vaca.

Las nefronas de los mamíferos se clasifican según su estructura en corticales o superficiales y yuxtamedulares o profundas (figura 35.3A). Las nefronas corticales tienen sus glomérulos en la zona externa o media de la corteza y poseen asas de Henle cortas que no penetran en la médula o lo hacen tan solo en su parte más externa. Las nefronas yuxtamedulares tienen sus glomérulos en la parte más interna de la corteza y largas asas de Henle que penetran profundamente en la médula renal. En general, las especies que por su hábitat necesitan eliminar una orina más concentrada disponen de una mayor proporción de nefronas yuxtamedulares, y viceversa. Así, por ejemplo, algunas especies que viven en un medio con gran abundancia de agua, como el castor de las montañas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

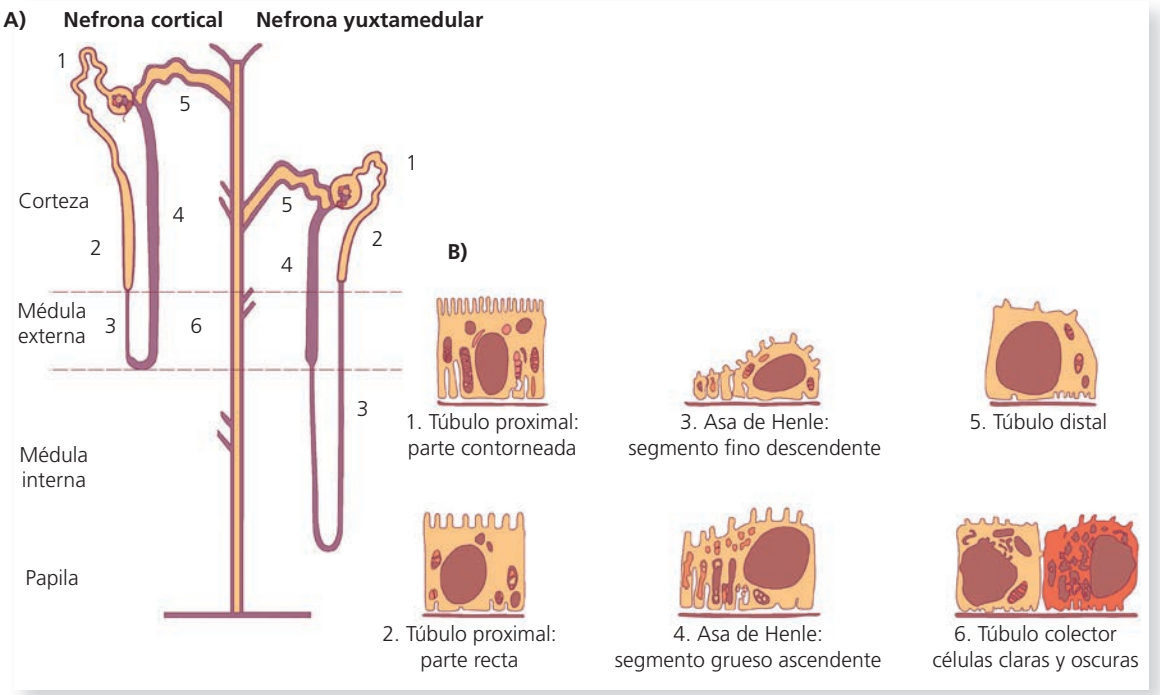


Figura 35.3 **A)** Organización estructural de las nefronas corticales y yuxtamedulares. **B)** Representación de las células epiteliales en las diferentes regiones del sistema tubular de la nefrona.

(*Aplodontia rufa*), presentan solo nefronas corticales, por lo que tienen poca capacidad de concentrar la orina, mientras que especies de zonas desérticas, como la rata de la arena (*Psammomys obesus*), tan solo tienen nefronas yuxtamedulares y una elevada capacidad de concentración. También en el gato todas las nefronas son yuxtamedulares, mientras que en el cerdo, por ejemplo, son solamente un 3 %. En el hombre se considera que representan alrededor de un 15 % del total de nefronas.

En términos generales, podemos resumir que la función de la parte glomerular de la nefrona es la filtración de plasma hacia el túbulo, y la función de la parte tubular consiste en reducir el volumen y modificar el contenido del filtrado.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular está constituido por un grupo de células epiteliales del túbulo distal, la denominada mácula densa, y las células mioepiteliales especializadas de la pared de la arteriola aferente, denominadas células granulares o yuxtaglomerulares (figura 35.4). Las células de la mácula densa son más pequeñas que las otras células del túbulo distal y tienen un citoplasma reducido con escasos orgánulos. El aparato de Golgi está situado en la región basal de la célula, a diferencia de otras células tubulares distales en las que se encuentra en su región apical.

El citoplasma de las células granulares presenta un retículo endoplasmático rugoso muy desarrollado; de hecho, se encargan de la secreción de renina, enzima proteolítica cuya acción comentaremos más adelante al describir el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. También se puede considerar que forman parte del aparato YG las células mesangiales extraglomerulares o células del lacis, localizadas en el triángulo formado por las arteriolas aferente y eferente y la mácula densa (figura 35.4). Tienen un papel de mantenimiento de la posición de la delicada trama capilar y, además, actúan como fagocitos; se ha comprobado que poseen receptores específicos para la angiotensina II, por lo que se supone que la contracción de estas células modifica la permeabilidad glomerular al provocar cambios en la superficie efectiva de filtración. El aparato YG cumple una importante función en la regulación de la hemodinámica sistémica y renal local.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

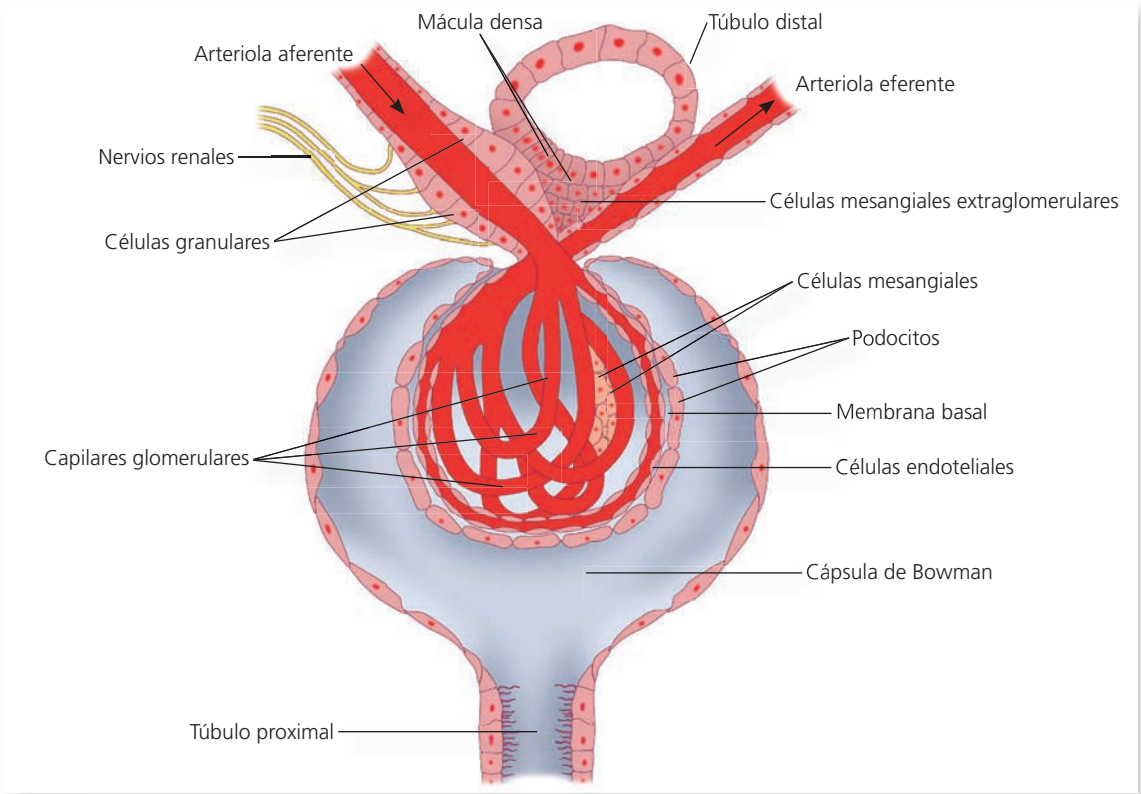


Figura 35.4 Estructura del aparato yuxtaglomerular.

Inervación renal

Los riñones se encuentran muy bien inervados. Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas discurren paralelas al sistema arterial. Los nervios renales intervienen en la regulación del flujo sanguíneo renal, de la velocidad de filtración glomerular, y de la reabsorción de sal y agua por la nefrona. Son fundamentalmente fibras nerviosas simpáticas que salen, en su mayor parte, del plexo celíaco. Estas fibras adrenérgicas inervan principalmente las arteriolas aferentes, por lo que la liberación de renina, como veremos, se encuentra parcialmente controlada por el sistema nervioso adrenérgico.

Vascularización renal

Los riñones reciben una gran cantidad de flujo sanguíneo, aproximadamente un 20 % del gasto cardíaco. La mayor parte de este flujo se dirige hacia la parte cortical donde se encuentran los glomérulos y, una pequeña parte, aproximadamente un 10 %, va hacia la médula.

El patrón de la vasculatura renal es paralelo a la estructura de la nefrona. La asociación entre estos dos elementos posee repercusiones funcionales de gran importancia, ya que un túbulo activo necesita un buen aporte de sangre.

El riego sanguíneo del riñón de los mamíferos se realiza por medio de arterias renales que, procedentes de la aorta abdominal, entran al hilio y se dividen en varias ramas, denominadas arterias interlobulares (figura 35.1). Estas penetran hasta el límite de la corteza con la médula y se ramifican, dando lugar a las arterias arciformes o arqueadas que, como su nombre indica, forman arcos en las bases de las pirámides. Estas últimas dan origen a las arterias interlobulillares, cuyas ramas más finas se convierten en arteriolas aferentes, que son relativamente voluminosas y se ramifican en una trama capilar, el glomérulo (figura 35.2).

Los capilares glomerulares son el lugar donde se producirá la filtración de aproximadamente un 20 % del plasma que llega por la arteriola aferente hacia la cápsula de Bowman. El 80 % del plasma restante, junto con las células y los solutos que no son filtrables, drenan en una segunda arteriola, la arteriola eferente, de trayecto breve y de menor diámetro que la arteriola aferente. Las arteriolas eferentes de las nefronas corticales forman una red de capilares peritubulares que rodean y perfunden todos los elementos corticales. Las arteriolas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

eferentes de las nefronas yuxtamedulares originan, además de capilares peritubulares, otros capilares denominados vasos rectos, que son asas capilares largas y delgadas que se introducen profundamente en la médula y que discurren paralelas a las asas delgadas de Henle.

Los vasos rectos cumplen un papel esencial en el sistema de contracorriente para concentrar la orina. Ambos tipos de capilares convergen para formar venas interlobulillares que confluyen en las arciformes; y estas, en venas interlobulares que se vacían en venas renales, que salen por el hilio y drenan en la vena cava inferior.

En anfibios, reptiles y aves la irrigación arterial es escasa en relación con la venosa. Los riñones reciben sangre venosa del sistema porta renal de forma que, en este caso, la sangre en los capilares peritubulares es mixta, arterial y venosa.

En estudios realizados en el perro se ha comprobado que más de un 85 % de la sangre que entra al riñón por la arteria renal se dirige hacia la zona cortical con una intensidad aproximada de 470 ml/min/100 g de tejido, cerca de un 10 % perfunde la zona medular externa y tan solo del 1 al 2 % la zona medular interna.

Se ha descrito la circulación renal como un conjunto de diversas microcirculaciones con funciones especializadas: la circulación glomerular, que está especializada en la filtración; los capilares peritubulares, que lo están en la reabsorción de líquidos y solutos desde la médula, y, finalmente, la circulación medular, que está especializada en facilitar la concentración y dilución de la orina.

FUNCIÓN RENAL

La cantidad de una determinada sustancia que aparece en la orina refleja la acción coordinada de las diversas partes de la nefrona, que se resume en tres procesos generales (figura 35.5A):

a) Filtración de plasma a través de la membrana glomerular hacia la cápsula de Bowman.
b) Reabsorción de las sustancias útiles, como el agua, glucosa y muchos electrólitos, desde la luz tubular a la sangre de los capilares peritubulares.
c) Secreción de ciertas sustancias directamente desde la sangre peritubular al líquido tubular.

Los órganos osmorreguladores de los invertebrados, si bien son muy diversos, utilizan mecanismos de filtración, reabsorción y secreción similares a los del riñón de vertebrados. En moluscos y crustáceos, por ejemplo, la base de formación de la orina primaria es la filtración del líquido, mientras que en insectos es la secreción tubular. En los vertebrados inferiores, el riñón no es capaz de elaborar una orina que tenga mayor osmolalidad que la del plasma. Como se comentó con anterioridad, solamente las aves y los mamíferos son capaces de formar una orina hipertónica con respecto al plasma, gracias a la aparición en la nefrona del asa de Henle, que actúa como un verdadero sistema en contracorriente para concentrar la orina.

La orina de las aves y los mamíferos está compuesta principalmente de sustancias filtradas y también de pequeñas cantidades de sustancias secretadas. El ultrafiltrado inicial contiene, en esencia, los mismos componentes de la sangre, excepto las células y sustancias de elevado peso molecular. El mecanismo de reabsorción es fundamental para evitar la pérdida de sustancias esenciales tales como vitaminas, aminoácidos, glucosa, etc. Así, se puede llegar a reabsorber más del 99 % del volumen filtrado y excretar menos del 1 % en forma de orina. Aunque parezca que este tipo de riñón trabaja en exceso, al tener que filtrar para más tarde reabsorber, proporciona al organismo que lo posee una mayor libertad para cambiar de ambientes, hábitos alimenticios, etc.

En los riñones, ciertos solutos, como la creatinina, experimentan principalmente procesos de filtración glomerular; otros, caso de la glucosa, los aminoácidos y el ion sodio, experimentan procesos de filtración y reabsorción tubular; algunos, como el ion hidrógeno y el amoníaco, de secreción tubular; y, finalmente, otros, como el ion potasio, los tres procesos mencionados. El efecto combinado de estos procesos sobre la extracción de una sustancia del plasma y su excreción en la orina se denomina depuración de dicha sustancia. Es, por tanto, la resultante de la suma de filtración y secreción, menos la reabsorción.

Concepto de depuración renal

La depuración renal de una sustancia determinada es el volumen (teórico) de plasma completamente liberado de esta sustancia por unidad de tiempo, o bien la eficacia con la cual el riñón elimina una sustancia determinada.

La depuración de diferentes sustancias puede determinarse analizando simultáneamente sus concentraciones en el plasma y en la orina, mientras se mide asimismo el flujo de orina. Consideremos la depuración o aclaramiento (del inglés *clearance*) de una sustancia X (Cx) que no se sintetice ni destruya en el riñón; aplicando el principio de Fick de la conservación de la masa, vendrá dada por la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fórmula: Cantidad de X extraída desde el plasma / tiempo = Cantidad de X excretada en la orina / tiempo. Es decir,

$$Px \cdot Cx = Ux \cdot V$$

Despejando Cx, tenemos:

$$Cx = [Ux\ (mg/ml) \cdot V\ (ml/min)] / Px\ (mg/ml)$$

siendo Ux la concentración de la sustancia X en la orina, Px su concentración plasmática y V el flujo de orina. La unidad de depuración es, por tanto, el ml/min.

La depuración de una sustancia refleja, pues, la eliminación global de la misma, pero no informa de los mecanismos intrarrenales que haya podido o no experimentar, es decir, filtración, reabsorción y/o secreción.

Consideraremos a continuación la depuración de dos sustancias, la inulina y el ácido paraaminohipúrico, que se pueden utilizar para medir de forma aproximada la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal, respectivamente.

Medida de la tasa de filtración glomerular (TFG)

La TFG puede ser calculada con la ayuda de ciertas sustancias que son únicamente depuradas por filtración glomerular y que no son secretadas ni reabsorbidas ni metabolizadas por el riñón. Tal es el caso de la inulina, un polímero de la fructosa con un peso molecular de 5.000 daltons, que no es un constituyente normal del cuerpo, pero que al inyectarse o infundirse por vía intravenosa no altera la función renal y no se acumula en el parénquima. Por tanto, la cantidad de inulina excretada en orina por minuto será igual a la cantidad filtrada en los glomérulos cada minuto (figura 35.5B).

$$TFG \cdot P_{IN} = U_{IN} \cdot V$$

Donde TFG es la tasa o intensidad de filtración glomerular, es decir, el volumen de filtrado glomerular formado cada minuto en todas las nefronas de ambos riñones, P_{IN} y U_{IN} son las concentraciones plasmática y urinaria de inulina y V es el flujo de orina (volumen de orina por minuto). Si despejamos TFG:

$$TFG = U_{IN} \cdot V / P_{IN}$$

Esta ecuación coincide con la expresión de la depuración. Así pues, la medida de la depuración de inulina nos permite determinar la TFG, que en el hombre es de 125 ml/min/1,73 m^2 de área de superficie corporal, lo que significa que son liberados de inulina 125 ml de plasma por minuto a través de los glomérulos de ambos riñones. En mamíferos domésticos,

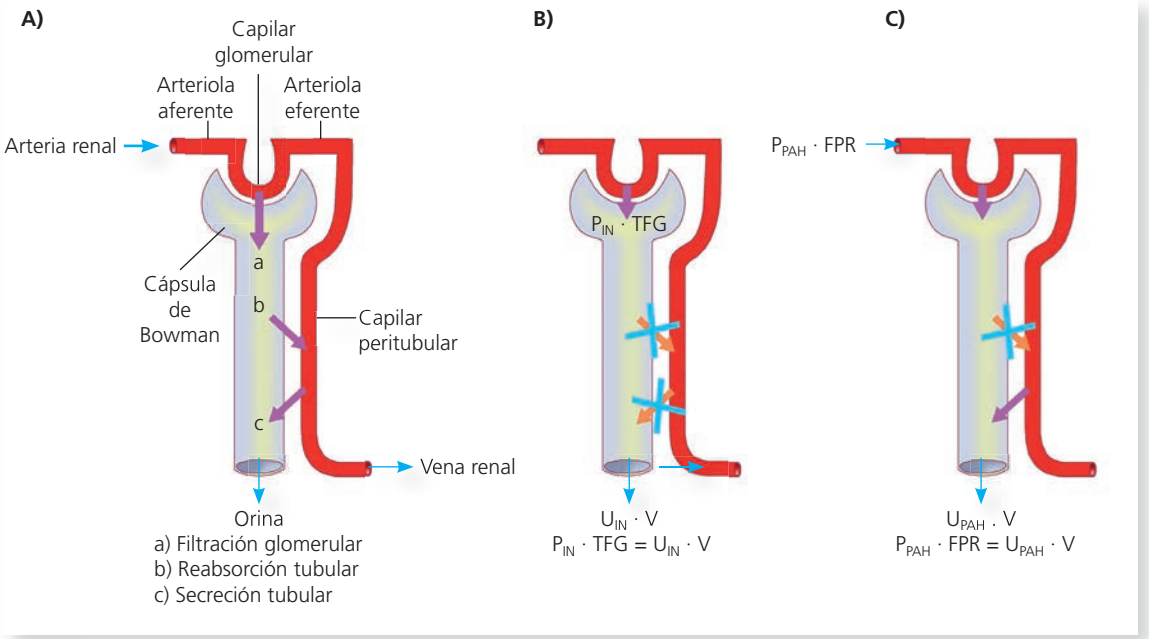


Figura 35.5 **A)** Representación esquemática de los mecanismos de formación de la orina. **B)** Utilización de la inulina para el cálculo de la TFG. **C)** Utilización del PAH para el cálculo del FPR.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los valores fluctúan entre los 40-50 ml/min/m^2 de la cabra y el gato y los 75 ml/min/m^2 de la vaca. En las aves están comprendidos entre 1,2 y 1,7 ml/min/kg.

Ya que la inulina se filtra libremente en el glomérulo, pero no es reabsorbida ni secretada en los túbulos, la comparación de la depuración de cualquier sustancia con la de la inulina nos indicará si dicha sustancia experimenta o no dichos procesos. Así, una depuración menor que la de la inulina indica que se ha producido reabsorción de la sustancia (este sería el caso del cloruro de sodio, agua, glucosa, etc.) o bien que no se filtra libremente en el glomérulo. Un valor más alto nos indica una secreción neta.

El uso de la inulina para la medida de la TFG queda, en general, limitado al campo de la investigación, debido a que, al ser una sustancia exógena, ha de ser inyectada o infundida por vía endovenosa, lo que es de realización compleja y precisa tiempo. Por ello, en la clínica se utiliza con más frecuencia la depuración de creatinina, producto final del metabolismo del creatinfosfato en el músculo, que por su carácter endógeno no ha de ser inyectada ni infundida.

Medida del flujo plasmático renal (FPR)

La medida de la depuración del ácido paraaminohipúrico (PAH) se emplea con frecuencia para determinar el flujo plasmático renal (figura 35.5C). El PAH es un ácido orgánico exógeno que se excreta en la orina por procesos de filtración glomerular y secreción tubular. El proceso secretor alcanza un transporte máximo (Tm) con concentraciones plasmáticas de 1 a 5 mg/100 ml de plasma, en el caso del hombre.

Es decir, si utilizamos concentraciones plasmáticas inferiores a dicha cantidad, la depuración del PAH nos permitirá medir el FPR, ya que esta sustancia es extraída con alta eficacia por el riñón. La cantidad de PAH que llega al riñón por minuto es el producto de su concentración plasmática y el FPR.

Ya que este ácido es excretado en la orina y apenas vuelve a la circulación sistémica por la vena renal:

$$\mathbf{FPR \,.\, P_{PAH} = U_{PAH} \,.\, V}$$

donde U_{PAH} es la concentración de PAH en la orina y V el flujo de orina. Si despejamos FPR, obtenemos de nuevo la ecuación de la depuración:

$$\mathbf{FPR = U_{PAH} \cdot V / P_{PAH}}$$

Por tanto, podemos concluir que, a bajas concentraciones plasmáticas, la depuración de PAH es prácticamente igual al FPR. En el hombre es de aproximadamente 670 ml/min, una vez realizadas las correcciones oportunas, ya que tan solo se depura un 90-95 %. En los animales domésticos los valores se encuentran comprendidos entre los 300 ml/min/m^2 de la vaca y los 500 ml/min/m^2 de la cabra.

Puesto que la depuración de inulina es la medida de la TFG y la de PAH lo es del FPR, podemos calcular, asimismo, la relación existente entre el plasma que entra en los riñones y el que se filtra en los glomérulos, que es la denominada fracción de filtración (FF), que es aproximadamente un 20 %:

$$\mathbf{FF = TFG / FPR = C_{IN} / C_{PAH}}$$

FILTRACIÓN GLOMERULAR

El primer paso en la formación de orina es la ultrafiltración de plasma, aproximadamente una quinta parte, a través de la pared glomerular hacia la cápsula de Bowman; es un proceso pasivo que no requiere energía. El filtrado glomerular contiene, en esencia, todos los constituyentes de la sangre, excepto las células y las proteínas. En un perro de talla media se forman unos 60 litros de filtrado por día.

La TFG está determinada por la presión efectiva de filtración (PEF) y por la permeabilidad de la membrana capilar. Esta última se expresa por el denominado coeficiente de filtración (Kf):

$$\mathbf{TFG = PEF \cdot Kf}$$

La PEF viene dada por la diferencia entre los gradientes de presión hidrostática y de presión oncótica existentes entre la luz del capilar glomerular y la luz de la cápsula de Bowman. El Kf es el producto de un coeficiente de permeabilidad de la membrana basal glomerular y de un factor de superficie de filtración del capilar glomerular.

Permeabilidad glomerular

La permeabilidad de los capilares glomerulares es considerablemente mayor que la de otros capilares, debido a la mayor superficie de filtración por gramo de tejido renal y por el hecho de que, por cada unidad de superficie, los capilares glomerulares son cerca de cien veces más permeables que otros capilares. La superficie de filtración, expresada por m^2 de superficie corporal, oscila en los mamífe-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ros domésticos entre los 1.650 cm^2 del cerdo y los 500 cm^2 del caballo.

La pared glomerular es una superficie de filtración muy permeable a pesar de que, a diferencia de otros capilares que solo están formados por dos capas, se halla constituida por tres capas: la capa de células endoteliales, una membrana basal y una capa de células epiteliales o podocitos (figura 35.6A).

La capa más interna de la pared de filtración está formada por las células endoteliales del propio capilar glomerular, que tienen escasas mitocondrias y un gran núcleo. Estas células están perforadas por numerosas ventanas con un diámetro de 50 a 100 nm, de forma que estas fenestraciones representan del 20 al 50 % de la superficie endotelial total. En todo caso, es un filtro burdo que solamente impide el paso de las células sanguíneas. Las células endoteliales tienen un importante papel en la regulación del FPR, ya que sintetizan sustancias vasoactivas entre las que destacan el óxido nítrico (NO), como vasodilatadora, y la endotelina (ET-1), como vasoconstrictora.

La membrana basal forma una capa continua y es la principal barrera para las moléculas grandes. Está constituida por colágeno (en especial del tipo IV), fibronectina, laminina, entactina y proteoglicanos cargados negativamente. Constituye la principal barrera para la filtración, ya que actúa como un filtro de poro fino que permite el paso de moléculas en función de su peso molecular, forma y carga.

La capa más externa del filtro está constituida por las células epiteliales de la cápsula de Bow-

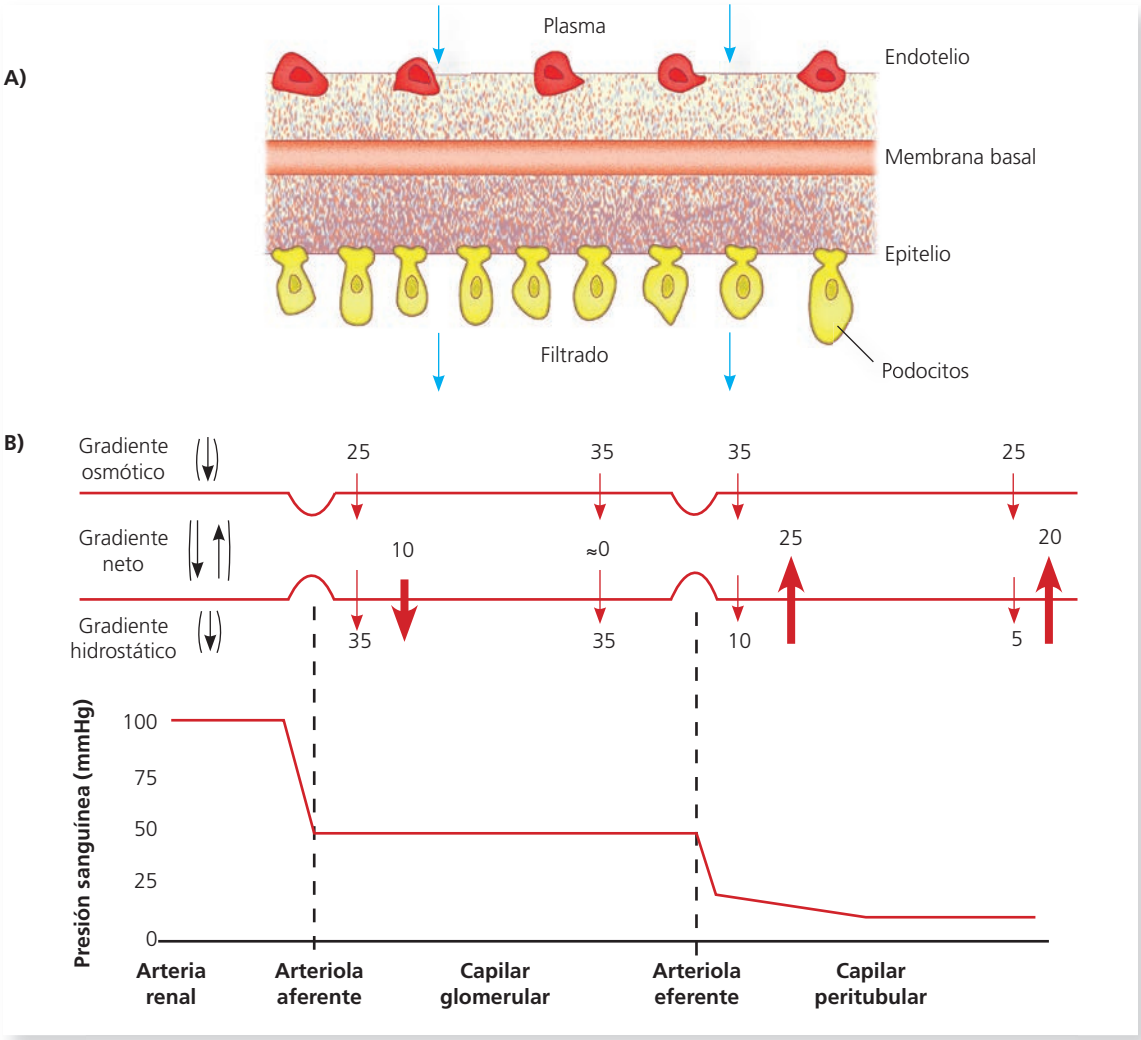


Figura 35.6 **A)** Representación esquemática de la membrana de filtración. **B)** El diagrama muestra los gradientes de presión hidrostática (Pg-Pc) y osmótica (πg-πc) en los diferentes segmentos vasculares de la nefrona, así como el gradiente neto resultante que favorece la filtración en el capilar glomerular y la reabsorción en el capilar peritubular. En el gráfico inferior se indican las presiones hidrostáticas en dichos segmentos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

man, que están recubiertas por sialoproteínas cargadas negativamente (en especial podocalixina). Estas células se denominan podocitos y tienen una morfología muy compleja, formando un entramado de finas proyecciones citoplasmáticas cuyas extremidades se denominan pedicelos. Los pedicelos se entrelazan dejando espacios muy pequeños entre ellos, que constituyen las denominadas hendiduras de filtración constituidas fundamentalmente por la nefrina (NPHS1), glucoproteína transmembrana tipo 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), que constituirían el lugar más selectivo para la filtración. Por otro lado, los podocitos están unidos a la membrana basal por medio de integrinas.

Debemos mencionar asimismo las células mesangiales intraglomerulares, ya que, aunque no forman parte de la pared de filtración, son fagocitos que impiden la acumulación en la membrana basal de macromoléculas que hayan escapado de los capilares. Además, tienen un importante papel como elemento de soporte en el mantenimiento de la delicada estructura glomerular y son capaces de contraerse por la acción de ciertas sustancias, tales como la angiotensina II. De esta forma, estas células pueden alterar la TFG, bien modificando la superficie de los capilares glomerulares disponible para la filtración o bien a través de la regulación del flujo sanguíneo en el glomérulo.

La permeabilidad de la membrana glomerular es de 100 a 1.000 veces mayor que la de otros capilares, si exceptuamos los sinusoides hepáticos. Es totalmente permeable al agua, a los iones minerales, como el Na^+, K^+, Ca^{++} y Cl^-, y a las moléculas orgánicas pequeñas, como glucosa, urea y aminoácidos. Si bien el peso molecular es el principal determinante para que una molécula sea o no filtrada, tienen asimismo influencia la forma y la carga. Así, se ha podido comprobar que la albúmina, con un peso molecular de 69.000 daltons y carga negativa, se filtra veinte veces menos que las moléculas de dextrano, de similar peso molecular pero sin carga, debido a que la membrana basal y los pedicelos contienen, en su superficie, glucoproteínas cargadas negativamente que repelen macromoléculas aniónicas y, por tanto, impiden su filtración o al menos la dificultan. La forma molecular también interviene en la filtración; así, los polímeros alargados y flexibles tienen un mayor coeficiente de filtración que los polímeros globulares del mismo tamaño. Por consiguiente, ya que la mayoría de las proteínas plasmáticas son globulares y están cargadas negativamente, parece evidente que la pared glomerular está perfectamente diseñada para evitar su filtración.

El peso molecular máximo para que se produzca la filtración es de unos 70.000 daltons. Las moléculas más pequeñas atraviesan el filtro más fácilmente; ahora bien, tan solo son completamente permeables aquellas cuyo peso molecular es inferior a 5.000 daltons.

Fuerzas determinantes de la filtración glomerular

El líquido pasa de los glomérulos a la cápsula de Bowman por el mismo motivo que sale de otros capilares hacia el líquido intersticial o que se desplaza de una zona a otra, es decir, porque hay un gradiente de presión entre las dos áreas. Pero, además, en este caso el glomérulo es un lecho capilar de presión elevada, debido a la presencia de dos segmentos de resistencia en el comienzo y final del capilar: las arteriolas aferente y eferente.

Los valores de la presión de la sangre en las diferentes zonas se ilustran en la figura 35.6B. Las dos zonas más importantes de resistencia al flujo sanguíneo son las arteriolas aferentes y eferentes. En condiciones normales, la resistencia de ambos tipos de arteriolas se ajusta de tal modo que la presión neta de filtración se conserva aproximadamente constante. La resistencia de las arteriolas aferentes asegura que los capilares glomerulares estén protegidos de las fluctuaciones de la presión arterial sistémica, mientras que la resistencia de las arteriolas eferentes mantiene elevada la presión hidrostática en el capilar glomerular a la vez que la disminuye en los capilares peritubulares. Es decir, la alta presión hidrostática en los capilares glomerulares favorece la filtración, mientras que su gran reducción en los capilares peritubulares facilita la absorción de solutos y agua desde la luz tubular hacia el interior de los capilares.

La presión efectiva de filtración (PEF) entre el glomérulo y la cápsula está regida por las denominadas fuerzas de Starling: los gradientes de presión hidrostática y osmótica a través de la membrana de los capilares. Para que la ultrafiltración tenga lugar, la presión sanguínea debe superar a la presión osmótica de las proteínas sanguíneas (presión oncótica). En cualquier punto del capilar glomerular, la presión neta de ultrafiltración viene dada por la siguiente fórmula:

$$\mathbf{PEF = (Pg-Pc) - (\pi g-\pi c)}$$

donde Pg = presión hidrostática glomerular; Pc = presión hidrostática en la cápsula de Bowman; πg = presión coloidosmótica en el glomérulo; πc = presión coloidosmótica en la cápsula de Bowman.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Un valor de PEF positivo indica filtración neta; un valor negativo, reabsorción neta. En la figura 35.6B se recogen los cambios de presión que se producen en los capilares renales.

El valor de la presión hidrostática en el glomérulo no se conoce con exactitud y tan solo se ha medido directamente en la rata, resultando de 45 mm de Hg. En el perro, a través de medidas indirectas, se ha calculado que oscila entre 55 y 70 mmHg. En todo caso, esta presión es más elevada que la de los capilares de los demás lechos vasculares, en los cuales es, aproximadamente, de 32 mmHg. Esto se debe a que las arteriolas aferentes, ubicadas antes del glomérulo, son ramas cortas y rectilíneas que pueden transmitir presiones relativamente altas, mientras que las arteriolas eferentes, situadas después del glomérulo, tienen una resistencia al flujo que, en términos relativos, es alta.

A la presión hidrostática glomerular, principal fuerza impulsora de la filtración, se opone la presión hidrostática en la cápsula, que varía de 5 a 10 mmHg, valores calculados por métodos de micropunción en la rata.

Las presiones osmóticas son fuerzas que atraen agua y solutos y están originadas por las proteínas plasmáticas. En condiciones normales, la cantidad de proteínas que entra en la cápsula de Bowman es muy pequeña, por lo que la presión oncótica capsular se puede considerar igual a cero, mientras que en el glomérulo llega a ser de aproximadamente 25 mmHg. Por consiguiente, la filtración neta sería:

$$PEF = Pg - Pc - \pi g = 45 - 10 - 25 = 10 \text{ mmHg}$$

La filtración no se realiza en toda la longitud de los capilares glomerulares, ya que las sustancias que no se filtran se concentran cada vez más, incrementando la presión oncótica en el capilar hasta que alcanza un valor aproximado de 35 mmHg. Así pues, la presión neta de ultrafiltración se reduce prácticamente a cero produciéndose el equilibrio.

$$PEF = 45 - 35 - 10 = 0 \text{ mmHg}$$

Ahora bien, en el caso del perro, igual que sucede en el hombre, debido a que en ellos la conductibilidad al agua (Lp) del capilar glomerular no es tan elevada como en la rata, el equilibrio no se alcanza completamente.

En las arteriolas eferentes la presión desciende hasta cerca de 15 mmHg, por lo que la presión en los capilares peritubulares es muy baja, favoreciendo el movimiento de líquido desde los espacios intersticiales a los capilares.

Consideremos de nuevo la expresión que resume la TFG:

$$TFG = PEF \cdot Kf$$

Se ha calculado que el Kf es de 12,5 ml por minuto y por mmHg de presión de filtración. Por tanto,

$$TFG = 10 \cdot 12{,}5 = 125 \text{ ml/min}$$

La TFG puede alterarse por cambios en el coeficiente de permeabilidad o por cambios en las fuerzas de Starling. Ahora bien, se ha podido comprobar que al menos la mitad de los cambios en la TFG producidos por hormonas y otras sustancias reguladoras tienen lugar en respuesta a cambios en el FPR. Esto se debe a que si se incrementa el FPR en la arteriola aferente, la presión oncótica en el glomérulo aumenta con menor rapidez y, por ello, la PEF disminuye permitiendo una mayor TFG.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Ya que la función del aporte sanguíneo renal es la de proporcionar sangre para su filtración, es evidente que, para que las funciones excretoras del riñón se realicen con normalidad, es necesario un adecuado suministro de la misma.

Una característica importante del flujo sanguíneo renal de los mamíferos es su independencia de la presión de perfusión cuando esta se encuentra entre 80 y 180 mmHg (figura 35.7). Se ha podido comprobar en el perro que, dentro del citado intervalo, tanto la TFG como el FPR cambian menos del 10 %.

Los determinantes del flujo sanguíneo renal (FSR) son la presión de perfusión, es decir, la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa, y la resistencia vascular. La presión venosa es insignificante en comparación con la arterial, por lo que los principales determinantes del FSR y de la TFG son la presión arterial y la resistencia vascular. Esta última se ve afectada por mecanismos intrínsecos y extrínsecos.

Regulación intrínseca

El FSR es independiente de la presión de perfusión, incluso en riñones desnervados y en riñones aislados y perfundidos, por lo que no depende de influencias nerviosas o humorales. Por ello, esta propiedad se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

denomina autorregulación. La TFG también se autorregula, lo que tiene importancia vital, ya que la excreción de sodio podría alterarse en tal forma que se modificara el contenido corporal del ion.

La relación entre la presión sanguínea y el FSR, que se muestra en la figura 35.7, indica esencialmente que cuando se incrementa la presión de perfusión, la resistencia al flujo también se incrementa. Los cambios de diámetro de las arteriolas aferente y eferente tienen efectos opuestos sobre la TFG, ya que esta disminuye por constricción de la arteriola aferente y se incrementa por constricción de la arteriola eferente.

Aún existe controversia sobre cómo se produce la autorregulación del FSR y de la TFG. La explicación más ampliamente aceptada es la denominada teoría miogénica, según la cual el incremento de tensión en la pared de las arteriolas aferentes, producido al aumentar la presión de perfusión, provoca una contracción automática de las fibras musculares lisas de la pared del vaso, lo que incrementa la resistencia al flujo y lo mantiene constante a pesar del incremento en la presión de perfusión. Las células se contraen por el aumento de la concentración citoplasmática de Ca^{++} provocado al abrirse los canales de este ion en la membrana plasmática.

Otra teoría complementaria que explica la autorregulación de la TFG es el denominado mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, mecanismo de control intrarrenal, en el que se pueden distinguir tres componentes:

1) Un receptor luminal, que reconoce alguna/s característica/s del líquido tubular.
2) Un mecanismo por el cual la señal es transmitida al glomérulo.
3) Un mecanismo efector para ajustar la TFG.

Existen dudas acerca de los detalles precisos de estos componentes. Parece ser que la mácula densa funcionaría como un quimiorreceptor sensible a los cambios en la concentración de solutos en el líquido tubular distal. De esta forma, el cambio de osmolalidad del líquido tubular sería el estímulo adecuado para iniciar la respuesta de retroalimentación y equilibrar la filtración glomerular con la reabsorción tubular. En concreto, sería el aumento de las concentraciones de los iones de sodio y de cloruro tras su entrada a las células de la mácula densa a través de un cotransportador de Na-K-2Cl de su membrana apical, lo que provocarían el aumento de ATP y adenosina que produciría, a su vez, la contracción de la arteriola aferente restableciendo de esta forma la TFG. Sin embargo, cuando disminuyen las concentraciones de estos iones, las células de la mácula densa liberan prostaglandinas (PGE2) que, tras su interacción con receptores específicos de las células granulares de la pared de la arteriola aferente, provocan la liberación por estas células de renina.

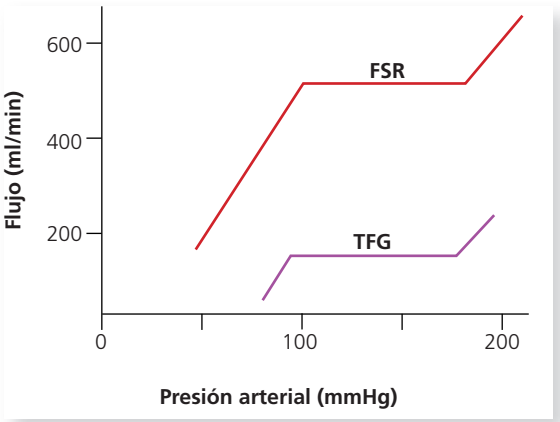


Figura 35.7 Autorregulación del flujo sanguíneo renal (FSR) y de la tasa de filtración glomerular (TFG) en un intervalo de presión arterial de 80 a 180 mmHg.

Regulación extrínseca

Sistema renina-angiotensina renal

La renina es una endoproteasa altamente específica que es sintetizada y almacenada en las células granulares de la arteriola aferente. Cuando se libera a la corriente sanguínea actúa sobre una globulina plasmática, el angiotensinógeno o sustrato de renina sintetizado por el hígado, y libera un decapéptido inactivo, la angiotensina 1 (figura 35.8). Una dipeptidilcarboxipeptidasa, la enzima de conversión de angiotensina o ECA, que se encuentra en alta concentración en la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares, rápidamente elimina dos aminoácidos de la angiotensina I y forma un octapéptido activo, la angiotensina II, que es degradada por diversas peptidasas plasmáticas formando angiotensina III y otros productos inactivos. La angiotensina III aún conserva cierta actividad biológica, pero su concentración sanguínea es menor que la de angiotensina II en todas las especies estudiadas hasta el momento, con la excepción de la rata, y su papel fisiológico no se ha establecido con claridad.

Parece ser que la liberación de renina de las células granulares se produce en respuesta a tres mecanismos:

1) A un aumento en la actividad nerviosa simpática: si se produce una disminución del volumen

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

del líquido extracelular y/o del volumen circulante efectivo, se estimulan los barorreceptores situados principalmente en las arterias carótidas, que están inervados por fibras nerviosas simpáticas. La actividad de estas fibras provoca la liberación de renina de las células granulares. El control nervioso de la liberación de renina está mediado por los receptores β adrenérgicos de las células granulares (que también son activados por las catecolaminas circulantes). Su estimulación aumentaría el AMP cíclico como segundo mensajero en las células granulares.

2) A un barorreceptor vascular intrarrenal: receptor que captaría los cambios de tensión en la pared de las arteriolas aferentes. La disminución de la presión de perfusión produce un incremento en la liberación de renina por las células granulares y viceversa.

El estímulo parece que es la tensión de la pared de estas células y, por ello, este mecanismo se denomina barorreceptor arteriolar aferente. Funciona en nefronas sin mácula densa y sin inervación, y en ratas adrenalectomizadas.

3) Al mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular: como ya se ha comentado con anterioridad, la disminución en la concentración del cloruro de sodio en la mácula densa induce un aumento de la síntesis y liberación de renina. La angiotensina II, al provocar la constricción de las arteriolas eferentes -ya que se ha comprobado que estas arteriolas se ven afectadas por menores cantidades de angiotensina II que las arteriolas aferentes-, aumentaría la TFG y de esta forma la concentración de sal alcanzaría de nuevo los valores normales.

Entre las principales funciones de la angiotensina II podemos citar su acción sobre la zona glomerular de la corteza adrenal, estimulando la secreción de aldosterona. Puede también estimular la liberación de hormona antidiurética y, al parecer, estimula los receptores de la sed provocando la ingestión de líquidos.

Ahora bien, el efecto mejor conocido de la angiotensina II es su potente acción vasoconstrictora; esta acción desempeña un papel, normalmente menor, en el mantenimiento de la presión sanguínea sistémica, pero tiene importantes consecuencias intrarrenales.

La angiotensina produce vasoconstricción en las arteriolas eferentes a concentraciones menores de las que serían necesarias para contraer las arteriolas aferentes, lo que, como ya se describió, tiene gran importancia en el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular.

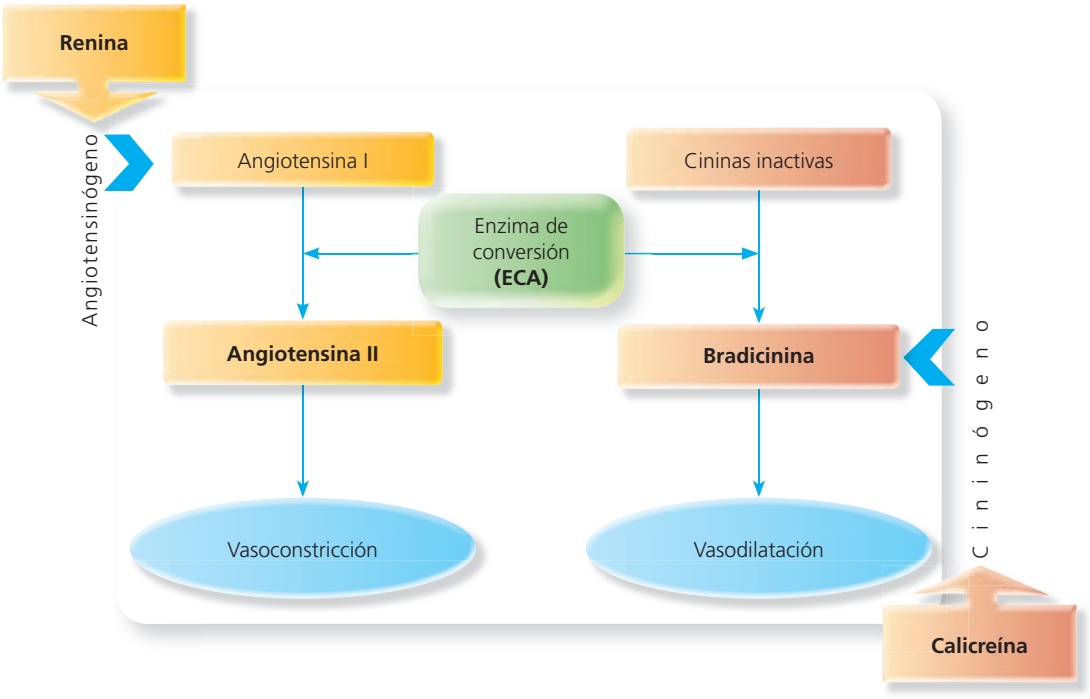


Figura 35.8 Esquema que muestra la acción de la enzima de conversión (ECA) sobre los sistemas renina-angiotensina y calicreína-cinina renales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Recientemente se ha centrado la atención sobre el posible papel regulador que tiene el mesangio glomerular sobre la filtración glomerular. Las células mesangiales poseen receptores para la angiotensina II y se contraen en respuesta al péptido *in vitro*. Esto sugiere que el mesangio es un lugar de acción importante de la angiotensina II como regulador de la filtración glomerular.

Finalmente, la angiotensina II tiene un efecto inhibidor sobre la liberación de renina por las células glomerulares del aparato yuxtaglomerular, es decir, se trata de un mecanismo de retroalimentación negativa muy eficaz. Esta acción inhibidora parece estar mediada por una disminución del AMP cíclico intracelular.

El sistema renina-angiotensina se ha encontrado en todos los grupos de vertebrados a partir de los peces óseos. En una primera etapa de su historia evolutiva este sistema debió de ejercer una acción puramente local en el interior del riñón, para más tarde adquirir el control de acciones más generales.

Péptidos natriuréticos

Se ha indicado recientemente que el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC), sintetizados y secretados por células auriculares y ventriculares cardíacas, respectivamente, pueden redistribuir el flujo sanguíneo renal hacia la corteza externa, lo que contribuiría a su acción natriurética al inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo colector y aumentar, por tanto, su excreción.

Tanto el PNA como el PNC afectan en gran medida a la hemodinámica glomerular, ya que provocan la dilatación de las arteriolas aferentes, aumentando la presión hidrostática glomerular y, por consiguiente, la TFG. Además, inducen una constricción de las arteriolas eferentes, manteniendo así la resistencia vascular renal relativamente constante, y parecen incrementar el valor de Kf al provocar la relajación de las células mesangiales.

Sistema calicreína-cinina renal

Este sistema contribuye a la regulación de la circulación renal y del volumen del líquido extracelular. La calicreína se forma y almacena, al igual que la renina, en el interior del riñón (al parecer en el retículo endoplasmático de las células tubulares distales); cuando es liberada actúa sobre unas globulinas plasmáticas (cininógenos) para liberar la lisil-bradicinina o bradicinina, según la especie de que se trate. La ECA, la misma enzima que convierte la angiotensina I en II, actúa sobre estas cininas inactivándolas (figura 35.8). Esta enzima aumenta, por tanto, la actividad del sistema renina-angiotensina y disminuye al mismo tiempo la del sistema calicreína-cinina.

Las cininas poseen una acción opuesta a la angiotensina: son potentes vasodilatadores que estimulan la liberación de NO y prostaglandinas.

Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 (prostaciclina) son poderosos vasodilatadores. Parece ser que en respuesta a una vasoconstricción, las células intersticiales de la médula renal producen más PGE2, y quizá PGI2, probablemente por medio de un aumento en la concentración de angiotensina II. Las prostaglandinas ejercerían su efecto vasodilatador haciendo disminuir las resistencias intrarrenales.

Al igual que la angiotensina II estimula la síntesis de prostaglandinas, estas estimulan de forma considerable la producción renal de renina y, por tanto, también de angiotensina II, de forma que cada una de estas sustancias estimula la síntesis de la que posee una acción opuesta. La filtración glomerular también depende de este equilibrio.

Es decir, los efectos propios de estos sistemas reguladores renina-angiotensina y calicreína-cinina sobre la hemodinámica renal pueden modificarse considerablemente por acción de las prostaglandinas, con atenuación de la acción vasoconstrictora de la angiotensina y aumento de la acción vasodilatadora de las cininas.

Por todo ello, podemos concluir indicando que el glomérulo no es un filtro pasivo, sino que es un órgano complejo que posee una regulación fisiológica propia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Carlström, M.; Wilcox, C.S.; Arendshorst, W.J. "Renal autoregulation in health and disease". *Physiological Reviews*. 95: 405-511, 2015.
- Lote, Ch.J. *Principies of renal Physiology.* 2012, Springer, New York.
- Navar, L.G. "Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function". *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 23: 38-45, 2014.
- Pollak, M.R.; Quaggin, S.F.; Hoening, M.P. y Dworking, L.D. "The glomerulus: the sphere of influence". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 9:1461-1469, 2014.
- Sgouralis, I.; Layton, A.T. "Theoretical assessment of renal autoregulatory mechanisms". *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 306: F1357-71, 2014.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 36

Función tubular

Ana Isabel Álvarez de Felipe

Contenidos:

- **Métodos de estudio de la función tubular.**
- **Reabsorción tubular: activa y pasiva.**
- **Secreción tubular: activa y transporte bidireccional.**
- **Reabsorción y secreción en los segmentos de la nefrona: túbulo proximal, asa de Henle y nefrona distal.**
- **Funciones generales del asa de Henle y de la nefrona distal en la reabsorción y secreción de agua y solutos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La porción tubular de la nefrona modifica los contenidos del filtrado glomerular para que la orina formada solo contenga aquellos constituyentes que se deben excretar, con objeto de mantener los fluidos corporales en condiciones adecuadas de volumen y composición.

Estas modificaciones del filtrado glomerular incluyen la reabsorción tubular (proceso por el cual el agua y otros componentes esenciales del filtrado glomerular se recuperan, regresando a la circulación general a través de los capilares peritubulares) y la secreción tubular (proceso por el cual sustancias que se encuentran en los capilares peritubulares se transportan a través de epitelio tubular, añadiéndose al fluido tubular).

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TUBULAR

La función tubular puede evaluarse de forma global mediante la estimación del valor de depuración plasmática renal (C) de distintas sustancias. Este método no invasivo, ya que se realiza con muestras de sangre y orina, proporciona información acerca de la eliminación total de una determinada sustancia, pero no permite conocer cómo se transporta en las distintas porciones de la nefrona. Dicha estimación se puede realizar en animales de experimentación gracias a los denominados métodos *in vivo* y *ex vivo*. Los métodos *in vivo* incluyen la micropunción, en sus diferentes técnicas, como la micropunción en la cápsula de Bowman, que permite aspirar parte del fluido filtrado hacia la cápsula directamente. Una variante del mismo consiste en inyectar un fluido de composición conocida a través de este segmento de la nefrona, observando los cambios que se producen. La micropunción con micropipetas acopladas a transductores de presión sirve para medir presiones intracelulares en los glomérulos y en los capilares peritubulares. Cuando se adaptan transductores eléctricos a las micropipetas, se estiman diferencias de potencial transcelular. Los métodos de micropunción también sirven para observar los fenómenos que tienen lugar en los segmentos y capilares peritubulares tras inyectar una sustancia de composición conocida. La microcateterización consiste en colocar un catéter en los conductos papilares o en los conductos de Bellini para estudiar el transporte en estas zonas de la nefrona. En el caso de las aves, los métodos de micropunción estiman que únicamente un 24 % del filtrado glomerular se absorbe en el túbulo proximal, mientras que en el animal entero el túbulo reabsorbe hasta un 60 % del filtrado; la discrepancia se debe a las características y al menor tamaño de las nefronas superficiales en las aves. Los métodos *ex vivo* se basan en el aislamiento y en la perfusión de los distintos segmentos tubulares, estos procesos se pueden visualizar con microscopía confocal para el estudio de la distribución y tráfico de los transportadores en las membranas. El *patch-clamp* ha caracterizado el transporte de diversos canales en la función tubular. De todos ellos, la micropunción ha sido la técnica más usada para el estudio de la función tubular, aunque en la actualidad se utilizan modelos experimentales con herramientas genéticas, como la expresión de transgenes vectorizados por adenovirus. Por último, la metodología experimental se ha ampliado notablemente con la utilización de los cultivos celulares epiteliales renales.

REABSORCIÓN TUBULAR

Si se tiene en cuenta la elevada velocidad o tasa de filtración glomerular (VFG o TFG), la reabsorción tubular es muy importante en la conservación de agua y solutos esenciales en los organismos.

La reabsorción de una determinada sustancia X, (T_x) por unidad de tiempo puede calcularse como la diferencia entre la cantidad filtrada y la velocidad de excreción.

$$T_x = P_x' \cdot VFG - U_x' \cdot V$$

Siendo: T_x : velocidad de reabsorción tubular; P_x : concentración plasmática de X; VFG: velocidad de filtración glomerular; U_xV: velocidad de excreción de X.

Una sustancia que se reabsorbe tendrá un valor de depuración o aclaramiento plasmático (C) menor que el de la inulina, que solamente es filtrada ($C_x < C_{IN}$).

La reabsorción tubular implica mecanismos activos y pasivos. En la reabsorción pasiva, la sustancia difunde desde el lumen tubular hacia los capilares peritubulares, gracias a la existencia de un gradiente osmótico, eléctrico y/o de concentración. En algunas ocasiones la energía metabólica se requiere solamente para establecer el gradiente inicial para el transporte, pero no existe aporte energético continuo. Los métodos de reabsorción activos tienen lugar contra un gradiente eléctrico y/o de concentración y conllevan gasto metabólico. Aunque se expondrán en el tema los mecanismos tubulares que intervienen en la reabsorción de numerosos elementos en la porción proximal, asa de Henle y nefrona distal, comentaremos inicialmente dos procesos de reabsorción, uno activo y otro pasivo, que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pueden esclarecer los mecanismos generales de los procesos de reabsorción.

En este tema se considera como nefrona distal las porciones de la nefrona comprendidas desde la porción final del segmento grueso ascendente del asa de Henle (aparato yuxtaglomerular), hasta el ápice de la papila; por tanto, la nefrona distal incluye tres segmentos: el tubo contorneado distal, el conector y el túbulo colector.

Reabsorción activa

La mayoría de las sustancias reabsorbidas mediante mecanismos activos, como glucosa, aminoácidos, grupos fosfato y sulfato, presentan una reabsorción limitada debido a la saturación del transportador. En condiciones de saturación, la velocidad máxima es equiparable al transporte máximo (Tm) de la sustancia a través del segmento correspondiente. La afinidad del transportador es tan alta para muchos de estos compuestos, que la sustancia filtrada se reabsorbe prácticamente en su totalidad a lo largo del sistema tubular.

En la figura 36.1 se representa el transporte renal de glucosa (filtración, reabsorción y secreción) en función de su concentración plasmática. Cuando el sistema no se encuentra saturado, la velocidad de reabsorción es igual a la de filtración ($T_{glucosa} = P_{glucosa} \cdot VFG$) y no se excreta nada de glucosa. Si el transportador se satura, el exceso no reabsorbido se excreta, siendo en este caso la velocidad de reabsorción igual al transporte máximo ($Tm_{glucosa}$) y la velocidad de excreción para la glucosa:

$$\mathbf{U_{glucosa} \cdot V = P_{glucosa} \cdot VFG - Tm_{glucosa}}$$

La concentración plasmática crítica a la que glucosa se empieza a excretar representa el umbral renal de glucosa y a partir de esta concentración la glucosa comienza a ser detectada en la orina (glucosuria). En la diabetes mellitus la falta de insulina compromete el transporte de glucosa hacia las células, elevándose su concentración plasmática y su concentración en el filtrado, lo que origina un aumento de la presión osmótica tubular y la retención de agua en el fluido tubular. Por ello, en la diabetes mellitus la glucosa se puede detectar en la orina, que se forma en grandes cantidades (diuresis), obligando a los animales a beber agua en mayor cantidad.

El transporte máximo (Tm) y el umbral renal (P_{TmG}) de glucosa se obtienen representando la velocidad de filtración ($P_{glucosa} \cdot VFG$), velocidad de reabsorción ($T_{glucosa}$) y velocidad de excreción ($U_{glucosa} \cdot V$) en función de la concentración de glucosa.

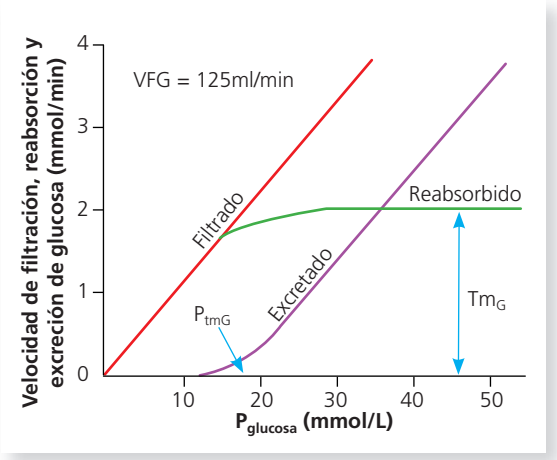


Figura 36.1 Glucosa. Representación de las velocidades de filtración, reabsorción y secreción en función de la concentración plasmática de glucosa ($P_{glucosa}$). En la figura se señalan en transporte máximo de glucosa (Tm_G) y el umbral renal de excreción (P_{TmG}).

Reabsorción pasiva

La urea es un soluto reabsorbido pasivamente en el túbulo proximal y en la nefrona distal, siendo su concentración en el fluido tubular mayor que la que existe en los capilares peritubulares; este gradiente de concentración para la urea se crea gracias a la reabsorción de agua.

La reabsorción de agua en la nefrona varía con la velocidad del flujo urinario (V), por lo que el flujo incide en las características de reabsorción de las sustancias transportadas pasivamente. La cantidad de urea excretada aumentará con el flujo urinario, debido a una menor reabsorción de agua.

SECRECIÓN TUBULAR

La secreción tubular es el proceso por el que sustancias que se encuentran en los capilares peritubulares se transportan hacia la luz tubular a través del epitelio tubular. Es importante la distinción entre secreción y excreción. Este último es el proceso global de formación de orina en los riñones, de tal modo que una sustancia filtrada en el glomérulo puede ser parcialmente reabsorbida en una o más regiones de la nefrona, no secretarse y aun así ser excretada.

Los sistemas de secreción mejor investigados son los del K^+, H^+, NH_3, ácidos y bases orgánicas. Estos procesos secretores también pueden ser activos y pasivos.

La nefrona es capaz de secretar no solo compuestos endógenos, sino también exógenos, tales como medicamentos y toxinas. En general, estos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

compuestos sufren biotransformación intestinal o hepática y, posteriormente, pueden ser transportados activamente en las células epiteliales de la nefrona hacia la luz tubular. Las formas disociadas en el lumen, debido a su carácter polar, no se reabsorben y se excretan con la orina.

La secreción de una sustancia X por unidad de tiempo (T_x) puede calcularse como la diferencia entre la fracción excretada y la filtrada por unidad de tiempo.

$T_x = U_x \cdot V - P_x \cdot VFG$ siendo la velocidad de excreción en este caso $U_x \cdot V = P_x \cdot VFG + T_x$

Una sustancia que se secreta tendrá, por lo tanto, un valor de depuración plasmática mayor que el de la inulina que solamente es filtrada ($C_x > C_{IN}$).

Secreción activa

Los procesos de secreción activa muestran, de forma análoga a los de reabsorción, un transporte máximo (Tm) que limita su secreción; por ejemplo, el ácido paraminohipúrico (APH) y la penicilina pertenecen a este grupo de compuestos. La secreción transcurre a su máxima velocidad cuando el transportador se satura, y esta velocidad es equivalente al Tm. Si la afinidad del transportador es alta, toda la cantidad presente en los capilares peritubulares se secreta hacia los túbulos.

La velocidad de excreción es, en el caso del APH:

$$U_{APH} \cdot V = P_{APH} + Tm_{APH}$$

Si representamos el transporte renal del APH frente a su concentración plasmática, datos que recoge la figura 36.2, la velocidad de filtración (VFG) será una recta de pendiente constante (cuanto mayor sea la concentración plasmática de APH, mayor será su velocidad de filtración). La secreción tubular presentará un transporte máximo (Tm) cuando el sistema esté saturado, secretando APH a su velocidad máxima. En cuanto a la velocidad de excreción, aumenta paulatinamente cuando existen concentraciones plasmáticas bajas del ácido. En estas condiciones, la depuración plasmática del APH se asimilaría al flujo plasmático renal. Cuando el sistema se satura, la velocidad de secreción transcurre paralelamente a la velocidad de filtración.

Transporte bidireccional: reabsorción y secreción. Determinación de la excreción y reabsorción fraccional

Nos hemos referido exclusivamente a sustancias filtradas-reabsorbidas y filtradas-secretadas, pero

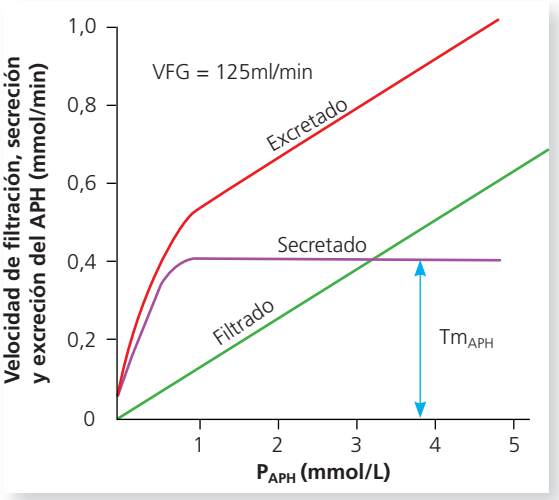


Figura 36.2 Representación de las velocidades de filtración, secreción y excreción en función de la concentración plasmática de APH. En la figura se señala el transporte máximo del ácido (Tm_{APH}).

existen compuestos con transporte en ambas direcciones; es decir, que una vez filtrados pueden reabsorberse y secretarse. Las sustancias que presentan este transporte bidireccional, como el potasio, se clasifican conforme a su resultado neto con respecto a la reabsorción o la secreción. De acuerdo con esto, en condiciones normales el potasio sufriría reabsorción, pero puede ocurrir que en ciertas condiciones se produzca secreción neta del ion, como por ejemplo, en dietas con un aporte rico de potasio. La tabla 36.1 recoge valores de velocidades de excreción y reabsorción tubulares de diversos compuestos.

La función del túbulo renal se puede valorar mediante la determinación de la excreción y reabsorción fraccional, así el porcentaje de una sustancia filtrada que es excretada en la orina se denomina excreción fraccional. La excreción fraccional de una sustancia X (FE_x) es la relación entre la concentración urinaria (U_x) y la plasmática (P_x) de una sustancia dividida por la relación entre las concentraciones urinaria y plasmática (U/P) de una sustancia de referencia que no es ni reabsorbida ni secretada por el túbulo. En situaciones experimentales se pueden usar como referencia las concentraciones urinarias y plasmáticas de inulina, pero en la clínica habitual se usa la creatinina como referencia.

$$FE_x = U_x / P_x : U_{creatinina}/P_{creatinina}$$

Multiplicada por 100, la excreción fraccional expresa el porcentaje de X filtrado que es excretado.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 36 .1 Velocidades de reabsorción tubular.

	Concentración plasmática (mmol/L)	Cantidad filtrada en un día (mmol/L)	Velocidad de excreción (mmol/día)	Velocidad de reabsorción (mmol/día)	Porcentaje reabsorbido
Na^+	140	25200	100	25100	> 99 %
Cl^-	105	18900	100	18800	> 99 %
K^+	4	720	50	670	93 %
HCO_3^-	24	4320	2	4318	> 99 %
Glucosa	5	900	0	900	100 %
Alanina	0,35	63	0	63	100 %
Urea	6	1080	432	648	60 %
Agua*		180	1,5	178,5	> 99 %

VFG = 180 litros día.
* Los datos se expresan en L o L/día.

La reabsorción fraccional (FR_x) representa la proporción de X filtrado que es reabsorbido por el túbulo.

$$FR_x = 1 - FE_x.$$

REABSORCIÓN Y SECRECIÓN EN LOS SEGMENTOS DE LA NEFRONA: TÚBULO PROXIMAL, ASA DE HENLE Y NEFRONA DISTAL

La anatomía funcional y los procesos de reabsorción y secreción llevados a cabo en los distintos segmentos de la nefrona aparecen en la figura 36.3. El túbulo proximal es el responsable del procesamiento inicial del filtrado glomerular y, en comparación con el resto de los segmentos del túbulo renal, su función principal es la reabsorción; aproximadamente el 60 % de las sustancias filtradas a este nivel, se reabsorben. Este proceso de reabsorción posibilita el movimiento de las sustancias desde el fluido tubular hasta la sangre y tiene lugar a través de dos mecanismos básicos: la vía transcelular y la paracelular.

En la vía transcelular, las sustancias atraviesan tanto la membrana apical de las células epiteliales renales, que contiene numerosas microvellosidades, como la membrana basolateral, que también presenta pliegues para aumentar la superficie para el transporte de las sustancias hacia el fluido intersticial que baña los capilares peritubulares.

En la vía paracelular, la difusión pasiva es la fuerza motriz para el transporte que tiene lugar a través de las estructuras que unen las células (zónula occludens). Las sustancias reabsorbidas por esta vía llegan desde el espacio lateral intercelular al líquido intersticial y desde allí estas sustancias reabsorbidas pasan a la sangre a través de los capilares peritubulares.

Su función más importante es la reabsorción de aproximadamente 2/3 de Na^+ filtrado y del agua y la reabsorción de la casi totalidad de la glucosa filtrada y de los aminoácidos. Interviene también en la secreción de ácidos y bases orgánicas.

Un factor determinante de las funciones del túbulo proximal es su alta permeabilidad al agua, lo que genera un gradiente osmótico a través del epitelio tubular proximal. Desde un punto de vista fisiológico, la reabsorción de cualquier soluto en el túbulo proximal originará la reabsorción de agua, permaneciendo la osmolalidad del fluido tubular igual a la del fluido peritubular. Existen bastantes pruebas que demuestran que la osmolalidad del fluido peritubular proximal es mayor que la del fluido tubular (de 1 a 5 mOsm/kg). La razón está en que parte del sustrato reabsorbido se puede acumular en el espacio intersticial peritubular.

La reabsorción del sodio implica la reabsorción de un anión para mantener la neutralidad eléctrica; el Cl^- participa en un 75 % y solamente un 25 % de Na^+ se reabsorbe unido al HCO_3^-. La reabsorción de Na^+ de los aniones que le acompañan y de diversos solutos, como glucosa y aminoácidos, es

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

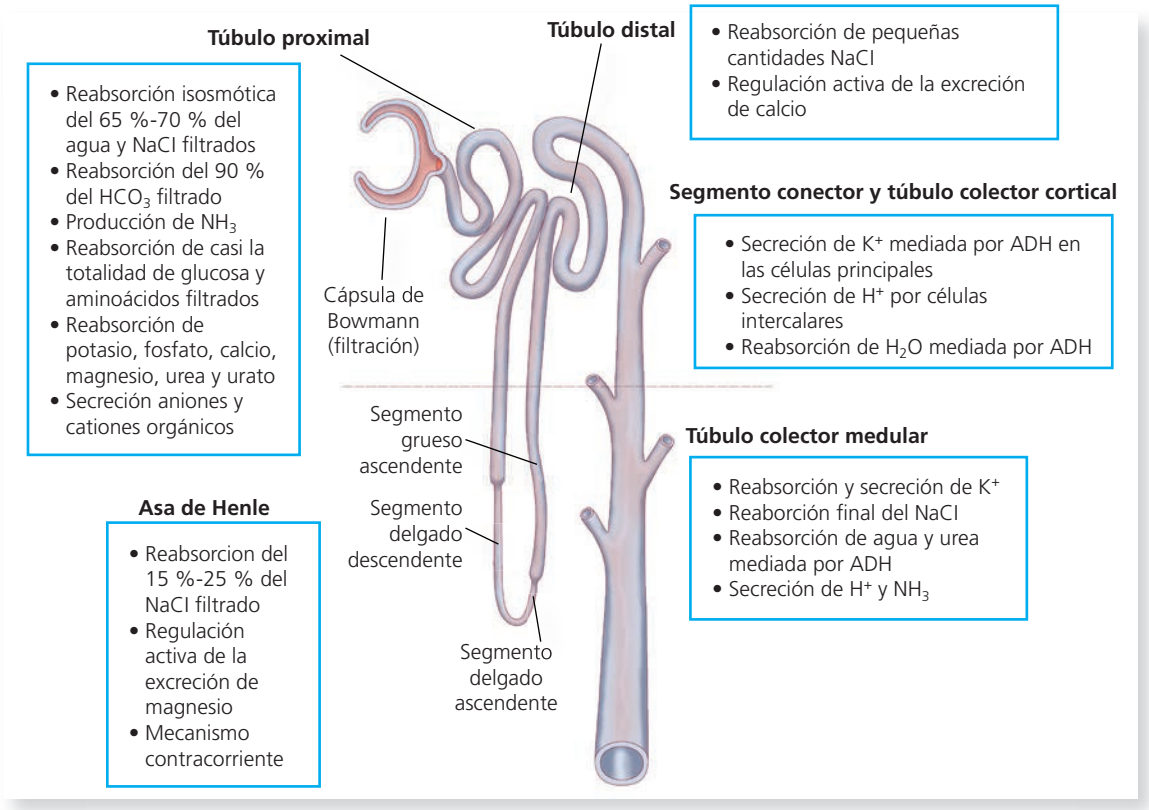


Figura 36.3 Funciones generales de la nefrona. El esquema recoge la anatomía funcional y los procesos de reabsorción y secreción llevados a cabo en los distintos segmentos de la nefrona.

responsable de la reabsorción de agua en el túbulo proximal.

Reabsorción de sodio: túbulo proximal

La reabsorción activa de Na^+ es la principal fuerza motriz para la reabsorción renal (figura 36.4). La reabsorción de sodio a través de las células epiteliales renales tiene lugar por un transporte activo mediado por la ATPasa Na^+-K^+ presente en la membrana basolateral (intercambiador Na^+-K^+ NHE), que continuamente está expulsando Na^+ hacia el espacio peritubular. Este transporte activo, que mantiene la concentración intracelular de Na^+ baja y el interior de la célula negativo (–60 a –80 mV) con respecto al exterior, genera un gradiente electroquímico que transporta Na^+ desde el lumen tubular hacia el interior de las células epiteliales. El sodio entra en las células por una variedad de transportadores que acoplan el movimiento de otros solutos al del Na^+, en la misma dirección (cotransporte) o en dirección opuesta (contratransporte) o a través de canales para el ion, como el canal de Na^+ epitelial (ENaC).

Cotransporte de Na^+ y solutos

En el túbulo proximal y gracias a este mecanismo, moléculas como glucosa, aminoácidos, lactato, fosfato o sulfato se reabsorben mediante un transporte transcelular contra gradiente, o transporte activo secundario, que es posible por transportadores específicos dependientes de Na^+ como SGLT1, SGLT2 (glucosa), EAAT3, SIT1, PAT2 (aminoácidos), NaPi2a, NaPi2 (fosfato), NaS1 (sulfato).

La captación activa de estas moléculas aumenta su concentración intracelular, y la difusión pasiva o facilitada por transportadores asegura su transporte hacia el capilar peritubular. El transporte de Na^+ desde el lumen tubular al espacio peritubular puede producir una diferencia de potencial transepitelial, cuya magnitud dependerá de la permeabilidad del epitelio tubular a los aniones que acompañen al Na^+. La elevada permeabilidad del túbulo proximal a ciertos aniones, como el Cl^-, evita que se establezca una diferencia de potencial amplia, siendo este valor entre el lumen tubular y el espacio peritubular del túbulo proximal de –2 mV; este transporte es paracelular y se realiza a través de las uniones estrechas entre las células epiteliales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

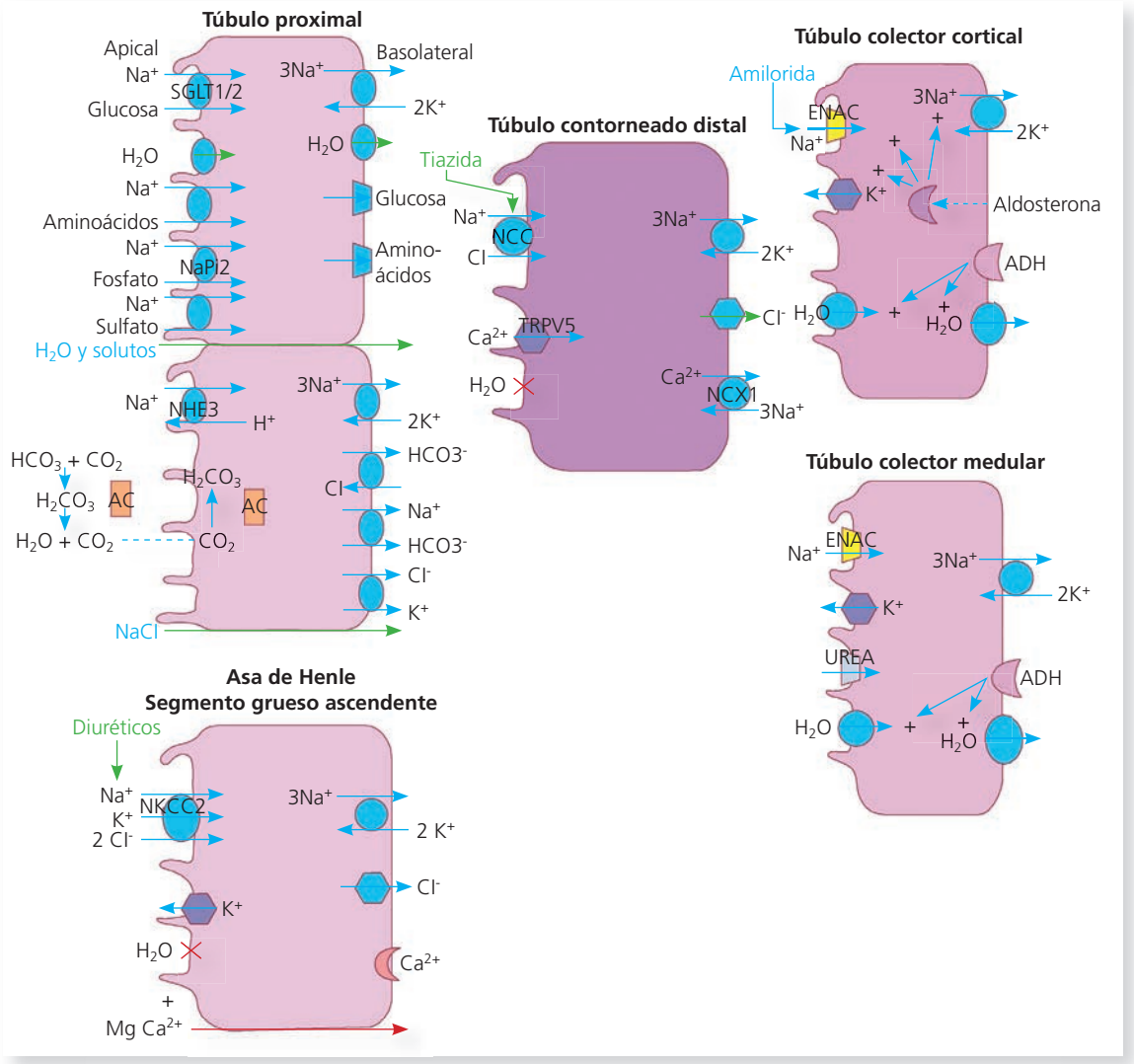


Figura 36.4 Transporte en los principales segmentos de la nefrona. La figura muestra los procesos de transporte en células representativas de los segmentos tubulares. El lado apical celular se corresponde con el lumen tubular y el lado basolateral celular con el fluido intersticial. Los transportadores, canales y bombas presentan flechas con la dirección del transporte realizado. En la figura aparecen las dianas de algunos diuréticos y se señalan algunas acciones hormonales (aldosterona y ADH).

Intercambio de Na^+ y H^+

Los transportadores que intervienen en este intercambio son específicos y distintos del mecanismo descrito previamente, y permiten la entrada de Na^+ a las células epiteliales coincidiendo con la salida de protones. La salida del Na^+ hacia el espacio peritubular ocurre gracias a la ATPasa Na^+-K^+ de la membrana basolateral, que genera el gradiente electroquímico necesario para la entrada del ion en forma análoga a la descrita anteriormente (figura 36.3).

En este tipo de transporte, el Na^+ entra en las células epiteliales intercambiándose con protones por medio del intercambiador Na^+/H^+ (NHE3). La entrada del sodio se acompaña de la salida de dos protones hacia el fluido tubular. El Na^+ se reabsorbe con HCO_3^- siendo el resultado neto del proceso la reabsorción de Na^+-HCO_3^-. El bicarbonato es reabsorbido cuando los protones secretados proceden del ácido carbónico (H_2CO_3) que se forma en el interior de las células epiteliales gracias a la anhidrasa carbónica (AC) presente en el interior de las mismas, a partir de CO_2 y H_2O. El ácido se disocia en bicarbonato y H^+, que salen hacia la luz tubular intercambiados por Na^+ gracias a la bomba electrogénica de H^+.

El bicarbonato formado puede abandonar la célula por la superficie basal y vuelve al torrente

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sanguíneo por medio de un cotransportador Na^+-3-(HCO_3^-) (NBCe1) o mediante contratransporte con Cl^-, por un intercambiador HCO_3^-/Cl^- dependiente de Na^+. El Cl^- puede difundir hacia los capilares peritubulares a través de la superficie basolateral transportado con K^+, (cotransporte K^+-Cl^-). En el lumen tubular del túbulo proximal, y gracias a la anhidrasa carbónica presente en el borde en cepillo de las células epiteliales, se forman CO_2 y H_2O a partir del bicarbonato presente y de los protones, este CO_2 difunde hacia el interior de las células a través de la membrana apical en un transporte en parte facilitado por la acuaporina 1 (figura 36.3).

Cotransporte de Na^+ y Cl^-

Este tercer mecanismo constituye el transporte pasivo a través de rutas paracelulares. La reabsorción tubular pasiva de Na^+ se debe a que se crea un gradiente de concentraciones para el Cl^- en los segmentos finales del túbulo proximal, que favorece la transferencia pasiva de Na^+ hacia el lado sanguíneo del epitelio. El origen de este gradiente se debe a varios factores, la actividad de la bomba Na^+-K^+ATPasa permite la reabsorción de solutos de forma selectiva y la consiguiente reabsorción pasiva de agua, lo que provoca que aumente la concentración de Cl^- en el líquido tubular y que exista un gradiente químico que permita su entrada. Por otra parte, existe un gradiente eléctrico generado por la mayor reabsorción de Na^+ en la porción inicial del túbulo proximal que produce una transferencia neta de carga positiva al lado sanguíneo, que favorece la reabsorción de aniones. La concentración de cloruro y bicarbonato en el filtrado glomerular es idéntica a la plasmática, 110 mmol/L y 24 mmol/L respectivamente. En el inicio del túbulo proximal, la velocidad de reabsorción del bicarbonato con respecto al cloruro es mayor, lo que provoca que dicha concentración del bicarbonato descienda a 8 mmol/L (en ratas y hombre), mientras que la del cloruro aumenta hasta 132 mmol/L. Debido a que la concentración de Cl^- en el fluido peritubular o intersticial se aproxima a la del plasma (110 mmol/L), en los segmentos finales del túbulo proximal existirá un gradiente de concentración entre el fluido tubular y el peritubular para el Cl^- que permite la difusión pasiva del anión. Existe una alta permeabilidad de la zónula occludens para el cloruro que asegura su transporte paracelular, pero también se ha descrito captación transcelular para el ion en el túbulo proximal. La difusión del cloruro crea una diferencia de potencial transepitelial de +2 mv (en esta ocasión el lumen se vuelve positivo con respecto al espacio peritubular) en el segmento final del túbulo proximal. Esta diferencia de potencial es suficiente para permitir al Na^+ acompañar al Cl^- de forma pasiva (transporte electrostático) a través de la vía paracelular, ya que en este segmento del túbulo proximal la reabsorción de solutos es menor y la fuerza motriz básica para la reabsorción de sodio es el transporte pasivo de cloruro. Estos tres mecanismos posibilitan que se reabsorba de forma activa un 65 % de Na^+, un 25 % restante en el segmento grueso ascendente del asa de Henle y el 10 % restante en la nefrona distal.

Reabsorción de sodio: asa de Henle y nefrona distal

En la porción ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal, el Na^+ se reabsorbe activamente. En estos segmentos, la reabsorción se produce en contra de un alto gradiente ya que, prácticamente al final del túbulo contorneado distal, más del 90 % de las sales filtradas han sido reabsorbidas y la osmolaridad se reduce de 300 a 100 mOsm/kg H_2O. Ambos epitelios se caracterizan por una elevada densidad mitocondrial, además de ser impermeables al agua.

En ambos segmentos se mantiene la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ presente en la membrana basolateral que genera el gradiente electroquímico necesario para la reabsorción de los iones por medio del cotransportador Na^+ K^+-$2Cl^-$ (NKCC2), localizado en la membrana apical; el Cl^- intracelular sale a través de la membrana basolateral gracias a canales (ClC-K/Barttin); mientras que el K^+ sale hacia la luz tubular a través de canales apicales (ROMK). La salida de Cl^- despolariza la membrana basolateral, mientras que la salida de K^+ hiperpolariza la membrana apical, apareciendo un voltaje positivo en la luz tubular (7-8 mV) con respecto al intersticio, que impulsa la difusión de los cationes divalentes y de Na^+ a través de canales paracelulares (claudinas). Algunos de los diuréticos más usados en la clínica veterinaria, como la furosemida y la bumetanida, actúan mediante la inhibición del cotransportador Na^+ K^+- $2Cl^-$. En el túbulo contorneado distal existe un transportador de NaCl apical (NCC), inhibido por los diuréticos tiazídicos (figura 36.4). Todos estos fármacos contribuyen a la secreción de protones y, por tanto, a la alcalosis metabólica.

En el túbulo colector contiene dos tipos de células especiales: las intercaladas y las principales, que son las más numerosas y están caracterizadas por sus numerosos plegamientos en la membrana basolateral. La reabsorción de Na^+ tiene lugar en las células principales y se produce por la entrada a

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

través de canales apicales (ENaC), entrada promovida por la actividad ATPasa Na^+-K^+ basolateral. El ion Cl^-, gracias al potencial eléctrico negativo generado en la luz tubular, se reabsorbe por vía paracelular. Una subpoblación de las células intercaladas expresan un intercambiador dependiente de $Cl^-/HCO3^-$ denominado pendrina que además de contribuir a la reabsorción de Cl^- modula la respuesta del Na^+ a la aldosterona, aumentando el número y la función de los transportadores ENaC.

La reabsorción del Na^+ es constante aunque aumente la cantidad del mismo que se filtra. Este fenómeno, denominado reabsorción dependiente de la cantidad de Na^+, está presente en el túbulo proximal y en las zonas finales de la nefrona, y determina que la fracción reabsorbida permanezca constante y sean mínimos los cambios en la excreción de Na^+ si cambia la VFG. La reabsorción de Na^+ puede modificarse en presencia de aldosterona, angiotensina II y estimulación simpática. Un último aspecto que interviene en dicha reabsorción son las variaciones en la presión hidrostática y oncótica de los capilares peritubulares.

Reabsorción de agua

En mamíferos, la capacidad de concentrar la orina a una mayor osmolaridad que el plasma permite la conservación del agua, mientras que la capacidad de eliminar una orina más diluida que el plasma promueve la eliminación del exceso de agua.

En la vía de transporte para el agua a través del epitelio tubular proximal participan la ruta transcelular (canales de acuaporina-1 y acuaporina-7) y la paracelular. En mamíferos, un 90-95 % de la transferencia del agua tiene lugar por vía transcelular y un 5-10 % por vía paracelular. La vasopresina regula la expresión de diversas acuaporinas en la parte medular del tubo colector, aumentando la permeabilidad al agua.

La bomba ATPasa Na^+/K^+, que se distribuye a lo largo de las superficies basal y lateral en las células epiteliales, facilita la salida de Na^+ al espacio intersticial lateral y por ello la osmolalidad del fluido aumenta. El Na^+ entra en la célula por vía transcelular (transportadores y canales). El aumento de osmolaridad produce movimiento de agua a través del lumen tubular hacia el espacio lateral, por las uniones estrechas entre las células o por las acuaporinas, como se muestra en la figura 36.4. El aumento de la presión hidrostática creado por la presencia del agua origina que tanto el agua como los solutos se desplacen del espacio intersticial a los capilares peritubulares y reingresen en la circulación general del cuerpo. La velocidad de este proceso, como en el caso del Na^+, está influida por la presión hidrostática y oncótica de los capilares peritubulares; en general, la alta presión oncótica y la baja presión hidrostática de los capilares peritubulares favorecen el paso del agua y los solutos reabsorbidos desde el fluido intersticial o peritubular hasta la sangre.

Reabsorción de glucosa, aminoácidos, péptidos y proteínas

Cerca del 99 % de la glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal. El transporte de glucosa a través del borde en cepillo o borde apical de las células epiteliales es dependiente de Na^+ y tiene lugar por los transportadores SLGT 1/2. En el lado basolateral, la glucosa es transportada mediante difusión facilitada por los GLUT 1/2. La florricina es un inhibidor del transporte tubular de glucosa.

El túbulo proximal reabsorbe cerca del 99 % de los aminoácidos filtrados mediante transportadores dependientes e independientes de Na^+. Estos transportadores son específicos para grupos distintos de aminoácidos. En el caso de cistina, lisina, arginina y ornitina son transportados por un sistema del que forman parte dos proteínas codificadas por los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*.

Los péptidos y proteínas de menor tamaño que la albúmina se filtran en cantidad variable y normalmente se reabsorben completamente en el túbulo proximal, siendo su excreción mínima. El túbulo proximal reabsorbe los péptidos filtrados, que se degradan a aminoácidos por acción de las peptidasas presentes en el borde en cepillo, y estos se reabsorben cotransportados con Na^+. La reabsorción en el caso de péptidos de cadena corta tiene lugar a través de transportadores específicos (PEPT1 y PEPT2) que utilizan cotransporte con H^+. Una vez dentro de la célula, son degradados por peptidasas. Las proteínas filtradas como insulina, glucagón y hormona paratiroidea son captadas en la membrana apical por endocitosis, gracias a la unión a los receptores situados en depresiones de la membrana apical: megalina y cubilina. Las proteínas, una vez dentro de las células, son degradadas en los lisosomas a sus aminoácidos constituyentes y pasan al líquido intersticial y a la sangre.

Reabsorción de bicarbonato

La reabsorción renal del bicarbonato es esencial para la regulación ácido-básica. El bicarbonato se reabsorbe en los túbulos proximales y distales en un transporte vinculado a la acidificación de la orina, ya que se secretan protones hacia la luz tubular. Se ha comprobado que si se inhibe la secreción de pro-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tones, disminuye la reabsorción de bicarbonato. El bicarbonato formado en la célula epitelial por la anhidrasa carbónica puede abandonar la célula por la superficie basal y vuelve al torrente sanguíneo por medio de un cotransportador Na^+-3-($HCO3^-$) (NBCe1) o por un intercambiador $HCO3^-/Cl^-$ (figura 36.4). La reabsorción tubular del bicarbonato se inhibe por la acetazolamida, un diurético que al inhibir la anhidrasa carbónica facilita la eliminación de una orina alcalina.

La reabsorción del bicarbonato se realiza de forma activa presentando un valor de Tm que varía según las especies y que es de 40-45 mmol/min en la rata y de 30 mmol/min en el perro. Las diferencias en la velocidad de reabsorción hacen posible que la concentración de bicarbonato en el fluido tubular al final del segmento proximal sea de 7,5 mmol/L en la rata (valor similar al hombre) y de unos 17 mmol/L en el perro. Esto indicaría una mayor velocidad de secreción de protones hacia el fluido tubular en la rata, por lo tanto se puede considerar que aunque la secreción de protones hacia el fluido tubular y la reabsorción de bicarbonato son procesos cualitativamente idénticos en mamíferos, no lo son desde un punto de vista cuantitativo.

Formación de amonio y excreción de protones

Las células epiteliales del túbulo proximal y de la nefrona distal son capaces de sintetizar NH_3. Alrededor de un 60 % de este amoníaco proviene de la glutamina y el 40 % de otros aminoácidos, en particular de glicina y de alanina. El amoníaco es muy soluble en las membranas plasmáticas debido a su carácter apolar. El aumento de la concentración intracelular de amoníaco provoca que difunda hacia el lumen tubular o hacia los capilares peritubulares de forma pasiva.

Las células epiteliales secretan protones intercambiados por Na^+ y en el lumen tubular el NH_3 reacciona con los protones y se transforma en su forma polar NH_4^+, que es excretada mayoritariamente en forma de cloruro. En el asa de Henle, el segmento grueso ascendente puede reabsorber NH_4^+ intercambiado por K^+.

La formación de NH_3 a partir de glutamina es un proceso dependiente de pH, aumentando la excreción de protones en situaciones de acidosis y disminuyendo en situaciones de alcalosis. Los mamíferos que presentan acidosis metabólica excretan cantidades elevadas de amoníaco, siendo un importante mecanismo adaptativo en estas situaciones.

Finalmente, los protones también pueden excretarse tras su unión con $HPO4^{2-}$, que se filtra libremente en el glomérulo para formar H_2PO4^-, compuesto que es excretado en la orina.

Reabsorción y secreción de ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y se elimina exclusivamente por su excreción renal. En la mayoría de los mamíferos, con excepción de los primates superiores, el ácido úrico es degradado a alantoína por la enzima uricasa. Los perros dálmatas también carecen de uricasa y esta raza excreta ácido úrico en vez de alantoína en la orina. El túbulo proximal reabsorbe y secreta ácido úrico. Casi toda la cantidad filtrada se reabsorbe gradualmente, pero aún existe una parte que es secretada. En primates superiores, la excreción fraccional del ácido es de un 10 %, esto quiere decir que se secreta aproximadamente un 10 % de la cantidad filtrada, si disminuye la cantidad excretada, aumenta la P_{AU} (concentración plasmática de ácido úrico), lo que puede ocasionar "gota". Otro importante problema que ocasiona la eliminación del ácido úrico es su baja solubilidad al pH de la orina, existiendo en ocasiones precipitación y formación de cálculos en el tracto urinario. Aves, reptiles y algún mamífero desértico (rata canguro) excretan una orina con ácido úrico en vez de urea, lo que hace que puedan reducir el volumen de agua excretada. Esto es posible porque los uréteres eliminan su contenido en la cloaca, permitiendo la reabsorción de agua y la formación de una orina semisólida. En estos animales, el ácido úrico se produce en el hígado y los riñones y se excreta por secreción tubular. En los estorninos y algunas otras aves, el urato excretado por el riñón es unas cinco veces superior a la cantidad filtrada. El principal sitio de secreción es en la porción proximal de las nefronas de tipo reptiliano. La unión del urato a la albúmina en el túbulo evita la formación de cálculos provocada por la reabsorción de agua; en el túbulo proximal de las aves se han descrito unas estructuras esféricas con elevado contenido en urato. La orina de aves contiene 100 veces más proteína que la orina de mamíferos (5 mg/ml vs 0,05 mg/ml). La orina conteniendo las esferas de urato junto con la albúmina se transporta hacia el urodeo en la cloaca, y de allí por peristaltismo retrógrado los compuestos se desplazan hasta el colon. Una vez allí, la proteína se degrada a tripéptidos, dipéptidos y aminoácidos, que son absorbidos por el epitelio colónico. El ácido úrico también es degradado por las bacterias a glutamina y amonio. Esta glutamina vuelve al riñón permitiéndose el reciclado de nitrógeno, este proceso es

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

especialmente importante en aves frugívoras que se alimentan con dietas pobres en nitrógeno.

Reabsorción de urea

La urea es el producto final del metabolismo proteico y se elimina exclusivamente por los riñones. El 90 % de la urea es eliminada por el riñón por filtración, el 40-70 % difunde pasivamente del túbulo al intersticio, y esta difusión se incrementa cuando menor es el flujo tubular. Por eso, la disminución del volumen urinario comporta un aumento de la reabsorción pasiva de la urea y una disminución en su eliminación; además, el contenido de urea en sangre depende de la ingesta y del catabolismo proteico y, por ello, el cálculo del aclaramiento de urea no se utiliza en la práctica clínica para calcular la VFG.

El transporte de urea tiene lugar por transportadores de urea presentes en las nefronas de la mayoría de los animales, producto de la expresión de los genes UT-A y UT-B, aunque los animales presentan distintas isoformas del transportador. Estos transportadores también están presentes en la membrana de los glóbulos rojos.

Cuando se reabsorbe agua en el túbulo proximal, se crea un gradiente de concentración que permite la difusión de la urea desde el lumen tubular hacia el espacio peritubular. Se ha comprobado mediante micropunción que en el túbulo proximal se ha reabsorbido por difusión pasiva un 40 % de la urea filtrada, aunque al final del túbulo proximal se secreta urea hacia la luz tubular (UT-A2) y la concentración de urea puede aumentar, desde una concentración en plasma y en el filtrado glomerular, de 6 mmol/L hasta concentraciones de 20 mmol/L, al final del túbulo proximal (tabla 36.2). La rama gruesa ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y los conductos colectores cortical y medular externo son impermeables a la urea. En el conducto colector medular interno y gracias a los transportadores UT-A1 y UT-A3 la urea filtrada se reabsorbe. Los procesos relacionados con la secreción y reabsorción de urea en el asa de Henle y en el túbulo colector, y su contribución en el mecanismo de contracorriente, serán comentados en el tema siguiente.

Reabsorción y secreción de potasio

El K^+ se reabsorbe en el túbulo proximal, se secreta en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y se reabsorbe y secreta en el túbulo colector. Es en esta porción donde se regulan los niveles de K^+ y donde tiene lugar el control de la excreción renal

Tabla 36.2 Túbulo proximal y valores de concentración de iones y solutos.

	Entrada en el túbulo proximal (vía filtración glomerular)	Salida del túbulo proximal
Na^+ (mmol/L)	140	140
Cl^- (mmol/L)	110	132
HCO_3^- (mmol/L)	24	8
Urea (mmol/L)	6	20
Glucosa, aminoácidos y otros solutos (mmol/L)	20	0
Osmolaridad (mOsmol/ Kg H_2O)	300	300

neta del ion. La reabsorción del K^+ en el segmento proximal es equiparable a la cantidad de agua reabsorbida y tiene lugar por mecanismos pasivos y la vía paracelular.

El K^+ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, entra junto al Na^+ por el extremo apical a través del transporte electroneutro ligado al contransportador Na^+ K^+-$2Cl^-$ (NKCC2), aunque sale a la luz tubular siguiendo su gradiente eléctrico a través de canales apicales de potasio (ROMK, BK). En el túbulo colector, el potasio es bombeado activamente hacia el interior de la célula por la Na-K-ATPasa y abandona la célula a través de los canales apicales (ROMK, BK) y de canales basolaterales. Debido a la mayor permeabilidad del ROMK, en este tramo predomina la secreción. En déficits alimentarios de potasio, se inhibe la actividad del canal apical y se activa un mecanismo de reabsorción del K^+ intercambiado por H^+ gracias a las ATPasas H^+-K^+- apicales. Los niveles de aldosterona, que aumentan la reabsorción de Na^+, regulan la excreción de K^+, aumentando su secreción hacia el fluido tubular, proceso especialmente importante en caso de hiperpotasemia. El mecanismo que provoca el gradiente eléctrico favorable para la secreción de K^+ al fluido tubular está ligado a una mayor actividad de entrada basolateral de K^+ en las células principales del túbulo colector, junto con una mayor reabsorción de Na^+ por la actividad ENaC y una mayor actividad del canal apical ROMK.

Los rumiantes excretan una orina alcalina con un contenido relativamente alto en potasio, fenómeno relacionado con el tipo de alimentación de los herbívoros, en general deficitaria en Na^+. En estos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

animales existe una estrecha correlación entre las funciones renales y las funciones de fermentación en el rumen.

Secreción de ácidos (APH) y bases orgánicas

El epitelio tubular proximal de los mamíferos tiene la capacidad de secretar una amplia variedad de iones orgánicos. Este tipo de compuestos incluyen toxinas, sustancias exógenas y productos de desecho endógenos. La mayoría de ellos no son filtrados en el glomérulo al estar unidos a proteínas plasmáticas. En el túbulo proximal se puede realizar el aclaramiento de estas sustancias desde la sangre, siendo transportadas activamente al fluido tubular. La captación basolateral de los ácidos y bases de los capilares peritubulares requiere energía, siendo un proceso activo; el transporte hacia la luz tubular o secreción apical atravesando el borde en cepillo de las células puede ser pasivo o activo. Ambos procesos están mediados por transportadores de aniones orgánicos (OATs) y por transportadores de cationes orgánicos (OCTs) (tabla 36.3). Estos transportadores pueden estar tanto en el lado apical, junto a otros transportadores multifuncionales de tipo ABC como la glicoproteína P, los MRPs o BCRP, como en el lado basolateral. Este transporte también contribuye a la secreción de compuestos de naturaleza lipídica como las prostaglandinas.

Los niveles detectados en orina de muchos de estos compuestos reflejan de forma puntual sus valores plasmáticos. El ácido p-aminohipúrico (APH) constituye un ejemplo de los aniones orgánicos secretados por este sistema y, además, se utiliza para estimar el flujo plasmático renal. El modelo de secreción de aniones descrito en túbulos aislados de algunos peces, serpientes, pollos y conejos es el cotransportador Na^+-dicarboxilato (NaDC), que se encuentra tanto en la membrana apical como en la basolateral. El dicarboxilato sale de la célula intercambiándose con un anión orgánico, gracias al transportador basolateral OAT (OAT1, OAT3), y va hacia la luz tubular siguiendo su gradiente de concentración. La fluoresceína también se utiliza como sustrato tipo en estudios de transporte transcelular de aniones orgánicos.

En el caso de infecciones del tracto urinario es conveniente evaluar la interacción de los antibióticos con los transportadores para que alcancen su mayor concentración en orina. Teniendo en cuenta el pH de la orina, ligeramente ácido (pH < 6), y el pK de estos compuestos, se ha comprobado que las formas ácidas presentan mayor velocidad de reabsorción y en las básicas se favorece su secreción hacia el fluido tubular. En determinadas situaciones clínicas, la manipulación del pH urinario puede favorecer o dificultar la excreción de ciertos fármacos.

Reabsorción y secreción de calcio, magnesio y fosfato

La cuantía de la absorción intestinal de calcio, así como los depósitos óseos de calcio, magnesio y fosfato están regulados por hormonas. Este control hormonal determina los niveles plasmáticos de dichos compuestos y su mayor o menor excreción en la orina. El riñón es un órgano de vital importancia en la homeostasis del calcio. El control hormonal renal que regula su reabsorción se realiza principalmente en el túbulo contorneado distal y en el túbulo conector.

Calcio

Como ya se ha comentado anteriormente, la mayor parte del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (65-75 %), un 20-25 % en el asa

Tabla 36.3 Ácidos y bases orgánicos secretados en el túbulo proximal.

Ácidos orgánicos Endógenos[1]	Ácidos orgánicos Exógenos[1]	Bases orgánicas Endógenas[2]	Bases orgánicas Exógenas[2]
Ácidos biliares	Penicilina*	Creatinina	Morfina
Ácido oxálico	Ácido salicílico	Acetil colina	Atropina
Ácido úrico	Ácido p-amino hipúrico	Histamina	Quinina
	Furosemida	Dopamina, adrenalina, noradrenalina	Procaína
	Benzoato		Cimetidina, ranitidina

Transportados por: OATs[1] (Transportadores de aniones), OCTs[2] (Transportadores de cationes)
*El fármaco Probenecid inhibe a OAT y eleva la concentración plasmática de penicilina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de Henle y un 5-10 % en la porción distal y el tubo conector. En el túbulo proximal, la mayor reabsorción se lleva a cabo de forma pasiva y paracelular, siguiendo los gradientes químicos y eléctricos. En la rama gruesa ascendente del asa de Henle, gracias a la diferencia de potencial positiva transepitelial que se genera por el cotransporte de Na^+ K^+-2Cl (NKCC2), se favorece la difusión de cationes divalentes (Ca^{2+} y Mg^{2+}) a través de unos canales específicos de cationes denominados claudinas. En esta zona existe un receptor-sensor de Ca^{2+} acoplado a proteína G (CaSR) situado en la membrana basolateral que regula la reabsorción del catión que se suprime cuando se eleva el calcio sérico, actuando sobre la reabsorción de NaCl y reduciendo el gradiente electroquímico creado. En la porción distal y el tubo conector, el transporte de Ca^{2+} es activo, respondiendo a un control regulado llevado a cabo por la hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona polipeptídica es sintetizada en las glándulas paratiroides en respuesta a la disminución de Ca^{2+} en el plasma y estimula la reabsorción renal de Ca^{2+}, junto con la calcitonina y la $1\alpha,25(OH)_2$-vitaminaD_3. En estas células, el calcio penetra en la célula a través de los canales TRPV5 por la membrana apical y, una vez dentro, se une a la calbindina (28k), que lo transporta al lado basolateral donde bombas Ca^{2+}-ATPasa (PMCA1B) expulsan el Ca^{2+} al fluido intersticial junto con intercambiadadores Na^+/Ca^{2+} (NCX1) que sacan el Ca^{2+} intracelular. El tubo colector también reabsorbe Ca^{2+} filtrado (1-2 %). La acción de la PTH tiene lugar a nivel de los canales apicales de Ca^{2+} y la $1\alpha,25(OH)_2$-vitaminaD_3 aumenta el contenido de la proteína de unión al Ca^{2+}, calbindina.

Existen factores que influyen de forma directa en la excreción de Ca^{2+}, como son la administración de corticosteroides o los niveles corporales elevados de vitamina D y de hormona de crecimiento. De forma indirecta siempre tendrá lugar una mayor excreción de Ca^{2+} cuando aumente su absorción intestinal y los niveles plasmáticos del ion, debido a que disminuirán los niveles de PTH.

Magnesio

En el cuerpo, el magnesio se haya presente de forma mayoritaria en el hueso. En las células está presente en mucha menor cantidad, pero constituye un factor esencial en funciones nerviosas y musculares. Las modificaciones de su concentración plasmática transcurren paralelamente a los cambios de Ca^{2+}. De todo el magnesio filtrado, un 10 % se absorbe en el túbulo proximal a través de un proceso pasivo relacionado con la absorción activa de Na^+. En el asa de Henle, en la porción gruesa se absorbe (70 %) a través de un proceso paracelular, unido al calcio, en el que participan las claudinas. En el túbulo distal se reabsorbe un 5-10 % del filtrado a través del canal TRPM6. El transporte basolateral se cree que se realiza por intercambiadores Mg^{2+}/Na^+ o por bombas Mg^{2+} /ATPasa. La PTH aumenta la reabsorción de Mg^{2+} en el asa de Henle, pero los cambios que induce la presencia de la hormona en la excreción del magnesio no están tan directamente relacionados con ella como en el caso del Ca^{2+}. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) regula al canal TRMP6. Se ha comprobado que la excreción de magnesio nunca es nula y, por ello, dietas deficitarias en este ion pueden agotar los niveles corporales del mismo. Recientemente se ha comprobado que en esta situación, aumenta la expresión de TRPM6.

Fosfato

De la cantidad de fosfato total que hay en el cuerpo, el 85 % está en el hueso, el resto prácticamente es fosfato intracelular (fosfolípidos, ácidos nucleicos e intermediarios metabólicos) y solo una pequeña proporción corresponde al fósforo plasmático. El fósforo plasmático que está unido a proteínas o lípidos no se filtra; el resto, que incluye el fosfato inorgánico ionizado (HPO_4^{2-} $H_2PO_4^-$) y el unido a Ca^{2+} o Mg^{2+}, constituye la fracción de fósforo soluble en ácido y es la fracción involucrada en procesos renales. En el plasma existe también fosfato orgánico en forma de ATP.

De la cantidad filtrada diariamente en condiciones normales se reabsorbe el 85-95 %. Prácticamente el 75-85 % del filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y un 10 % se reabsorbe en el asa de Henle. En las nefronas yuxtamedulares, los túbulos proximales reabsorben una proporción ligeramente superior. La reabsorción en el túbulo proximal, en el borde en cepillo de las células epiteliales renales, tiene lugar por medio de transportadores (NaPi2a, NaPi2c, PiT2) junto con la reabsorción de Na^+ a través de un mecanismo análogo al transporte de glucosa. Este transporte puede presentar, por tanto, un valor de Tm que limitaría su reabsorción.

La regulación primaria de la excreción del fosfato se lleva a cabo por la PTH, que inhibe su reabsorción en el túbulo proximal disminuyendo su transporte en el borde en cepillo. La respuesta aguda supone el descenso de NaPi2a, PiT2 y la respuesta crónica afecta a la eliminación de NaPi2c. Concen-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

traciones elevadas de PTH favorecen la excreción de fosfato (hasta un 40 % del filtrado aparece en la orina) y su ausencia provoca que solamente se excrete un 5 % de la cantidad filtrada. La influencia de la PTH en la excreción de fosfato depende de la concentración plasmática de Ca^{2+}. Si aumenta la concentración plasmática de fosfato, el exceso puede unirse al Ca^{2+}, provocando la disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+}, lo que induce la secreción de PTH. Se ha descrito una importante acción renal del factor FGF-23, fosfatonina, que inhibe la expresión de los transportadores NaPi2, disminuyendo así la reabsorción tubular de Pi e incrementando su eliminación a través de un mecanismo independiente de la PTH. Este factor también interviene en el metabolismo de la vitamina D a nivel renal.

Las dietas deficitarias en fosfato inducen aumentos en su reabsorción. La distribución de fosfato intra y extracelular conlleva variaciones en la excreción. Así, las situaciones de alcalosis, la presencia de insulina y de ciertos agonistas β-adrenérgicos, que promueven la entrada de fosfato a las células, variarán la concentración de fosfato extracelular y, por tanto, la excreción renal del mismo.

FUNCIONES GENERALES DEL ASA DE HENLE Y DE LA NEFRONA DISTAL EN LA REABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE AGUA Y SOLUTOS

La función del asa de Henle va estrechamente unida al estudio de las características del fluido peritubular o intersticial en la médula. La nefrona distal, por su parte, es responsable de la transformación final del fluido tubular en la orina, con un importante papel en la excreción de una orina concentrada o diluida en las distintas especies. La reabsorción de solutos en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y el conducto colector genera y mantiene la hipertonicidad medular. Estos aspectos serán expuestos con detalle en el próximo tema. En este apartado solamente señalaremos algunos detalles generales de estas funciones.

La osmolalidad del fluido peritubular en el córtex renal es casi idéntica a la del plasma, pero esta osmolalidad aumenta a lo largo de la médula. Mientras que Na^+ y Cl^- son los solutos predominantes osmóticamente activos en el fluido peritubular cortical, en la zona medular es la urea. En aves, la urea está ausente del intersticio medular y la hipertonicidad medular depende de la recirculación de NaCl.

La porción descendente delgada del asa de Henle es relativamente impermeable a solutos, careciendo de mecanismos que hagan posible transportarlos activamente, pero en cambio es muy permeable al agua. Por tanto, a medida que el fluido penetre en esta zona de la nefrona, aumentará su osmolalidad. En la porción ascendente gruesa, impermeable al agua, existe reabsorción activa de Na^+, Cl^- y K^+. Es importante señalar que la reabsorción de Na^+, Cl^- y agua en el asa de Henle depende de la longitud del segmento y no es la misma en nefronas yuxtamedulares y corticales. La porción anterior del tubo contorneado distal, constituida por los mismos tipos de células que el asa ascendente de Henle, realiza las mismas funciones que esta. Con respecto a los iones K^+ y H^+, pueden reabsorberse o secretarse en esta zona de la nefrona dependiendo de las condiciones metabólicas de los animales.

Debido a que la nefrona distal está formada por segmentos anatómicamente diferentes, no posee una homogeneidad en sus funciones; así, el túbulo contorneado distal, el conector y los túbulos colectores (zona cortical, medular y papilar) presentan tanto funciones especializadas como comunes. El Na^+ se reabsorbe activamente en la nefrona distal, pero los transportadores son distintos y además se encuentran en zonas determinadas de los segmentos según la especie animal considerada. En la nefrona distal, el túbulo contorneado distal y el conector se caracterizan, como el segmento grueso ascendente, por su baja permeabilidad al agua y a la urea; por tanto, la osmolalidad del fluido tubular y la concentración de electrolitos disminuyen en estos segmentos de la nefrona. En el túbulo colector se modifican los contenidos del fluido tubular, reabsorbiéndose Na^+ (5-10 %), Cl^-, agua y urea (30-40 %). Esta urea reabsorbida en la nefrona distal, el conducto colector medular interno, vuelve a circular en el espacio peritubular hacia el segmento descendente delgado del asa de Henle, donde es secretada. La tabla 36.4 muestra el transporte y la permeabilidad de distintas zonas de la nefrona al agua, urea y cloruro de sodio.

Regulación del transporte de solutos (mamíferos, reptiles y aves)

El control y la regulación del contenido final de electrolitos y de agua en la orina está regulado por varias hormonas, como angiotensina II, aldosterona, la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, el péptido natriurético auricular y, en aves, la prolactina. La hormona ADH regula la permeabilidad

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 36.4 Características de la permeabilidad y el transporte en el asa de Henle y túbulos colectores.

Segmento tubular	Transporte activo de NaCl	H_2O	NaCl	Urea
Segmento delgado descendente	0	+ +	0	+
Segmento delgado ascendente	0	0	+ +	+
Segmento grueso ascendente	+ +	0	0	0
Túbulo colector medular externo	+	+ +	0	0
Túbulo colector medular interno	+	+ +	0	+ +

del túbulo colector al agua y, de este modo, la excreción de una orina con mayor o menor concentración. Ejerce su control en el túbulo colector a través del número y función de canales para el agua (acuaporina-2), posibilitando la eliminación de una orina más concentrada. En el asa ascendente gruesa y en el túbulo colector aumenta la reabsorción de sales (mayor actividad del NKCC2, ENaC), lo que permitirá aumentar la tonicidad intersticial y mayor reabsorción de agua. La hormona ADH también incrementa la permeabilidad a la urea en el conducto colector medular interno (UT-A1), aumentando la tonicidad medular y el gradiente osmótico para la captación de agua. La angiotensina II amplifica esta respuesta. La angiotensina II hace aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo colector que contienen receptores específicos para la hormona (AT_1). En contraposición, existen receptores AT_2 con el efecto contrario, que posibilitan la excreción renal de Na^+. La hormona aldosterona se libera por hipotensión sistémica a través del sistema renina-angiotensina. La aldosterona actúa en la región sensible constituida por el túbulo contorneado distal, túbulo conector y el túbulo colector cortical, actuando sobre las ATPasa Na^+-K^+, a nivel basolateral, y a nivel apical, a través de EnaC, NCC (transportador apical de NaCl en el túbulo contorneado distal) y pendrina, promoviendo la reabsorción del NaCl. La hormona también se secreta en hiperpotasemia favoreciendo la excreción de K^+. Cabe señalar la acción antagónica sobre el Na^+ llevada a cabo por el péptido natriurético auricular, que aumenta la excreción renal del ion al inhibir la secreción de renina y aldosterona. En cuanto a la prolactina, no ejerce ningún control de la función renal en mamíferos pero sí se han descrito efectos sobre la reabsorción de Na^+ en aves, reptiles y peces.

BIBLIOGRAFÍA

- Dantzler, W.H. "Regulation of renal proximal and distal tubule transport: sodium, chloride and organic anions". *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology.* 136:453-478, 2003.
- Giebisch, G.H. "A long affair with renal tubules". *Annual Review of Physiology*.73:1-28, 2011.
- Hou, J. "The kidney tight junction". I*nternational Journal of Molecular Medicine*. 34:1451-1457, 2014.
- Jameson J.L. y Loscalzo J. *Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders*. 2013, McGraw-Hill Education, Nueva York.
- List J.F. y Whaley, J.M. "Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans". *Kidney International Supplement*. 120:S1-6, 2011.
- Verrey, F.; Ristic, Z.; Romeo, E.; Ramadan, T.; Makrides, V.; Dave M, H.; Wagner, C.A. y Camargo, S.M. "Novel renal amino acid transporters". *Annual Review of Physiology*. 67:557-572, 2005.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 37

Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Gracia Merino Peláez

Contenidos:

- **Mecanismo de concentración de la orina en mamíferos: proteínas transportadoras, sistema multiplicador contracorriente, papel de los vasos rectos, de la médula interna y del conducto colector en el transporte de urea y de agua.**
- **Ontogénesis del mecanismo de concentración de la orina.**
- **Mecanismo de concentración de la orina en aves.**
- **Mecanismo de dilución de la orina.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El mantenimiento de la cantidad de agua del organismo y de la osmolaridad del plasma es una de las principales funciones del riñón. A veces, se hace imprescindible concentrar la orina para disminuir la pérdida de agua. Así, los riñones de las aves y especialmente de los mamíferos han desarrollado un mecanismo complejo para concentrar la orina. Ya que la mayoría de los mamíferos presentan un alto riesgo de desecación, el riñón está diseñado para reabsorber casi toda el agua que se filtra. Esto es especialmente relevante en los animales de hábitats desérticos con acceso limitado al agua. Sin embargo, si es necesario, el riñón también es capaz de producir una orina hiposmótica para eliminar agua. Ya que muchos mamíferos no tienen un acceso continuo al agua, la capacidad para variar la excreción de agua puede ser vital para su supervivencia. La ventaja que proporciona la alta capacidad de concentración de la orina que presentan algunos roedores desérticos consiste en que los riñones son capaces de corregir cualquier tipo de error en la composición sanguínea, más probable en estos animales. Si el riñón puede producir una orina hiperosmótica respecto a la sangre, es que puede diluir la sangre. La sangre de los roedores desérticos tiende frecuentemente a concentrarse debido a la dinámica diaria de flujo de agua y solutos hacia el interior y el exterior del organismo. Los riñones de estos roedores, con su capacidad única para producir una orina hiperosmótica, están excepcionalmente adaptados para corregir este tipo de problemas.

Existe una correlación directa entre la arquitectura del riñón y su capacidad para concentrar la orina en relación a los líquidos corporales. La nefrona está constituida de forma que el asa de Henle y el conducto colector van paralelos y en dirección radial al riñón, y tiene la capacidad de concentrar la orina hasta 30 veces la concentración plasmática en algunos mamíferos.

Las nefronas de los mamíferos se pueden subdividir en dos tipos en función de la localización de sus glomérulos, las nefronas superficiales o corticales y las yuxtaglomerulares. Las nefronas corticales (con asa de Henle que solamente penetra en la médula externa) son más abundantes en mamíferos que viven en medios con gran abundancia de agua (como el castor o el hipopótamo). Las nefronas yuxtamedulares (con asa de Henle larga que penetra en la médula interna) prevalecen en las especies que producen una orina más concentrada. Existe una elevada relación entre la longitud del asa de Henle y la capacidad para concentrar orina. Generalmente, existe una mayor capacidad para concentrar orina cuanto más larga sea el asa de Henle y más profundamente penetre en la médula renal. Así, el asa de Henle es más larga en los animales que habitan en ambientes desérticos. De todas formas, hay que tener en cuenta que si simplemente la longitud del asa de Henle indicara la capacidad para concentrar la orina, entonces el elefante sería el animal con mayor capacidad. Por supuesto, también hay que tener en cuenta el tamaño del riñón. Ya que el asa de Henle de las nefronas yuxtamedulares penetra en la médula, para estimar la capacidad para concentrar la orina de un animal debe tenerse en cuenta el espesor medular relativo, es decir, la anchura de la médula respecto a la anchura total del riñón.

Los vertebrados que no poseen asa de Henle, como peces, anfibios y reptiles, no pueden elaborar una orina hiperosmótica en relación a la sangre; solamente pueden hacer esto las aves y los mamíferos. En las aves, la mayor parte de las nefronas son parecidas a las de los reptiles, es decir, no poseen asa de Henle, aunque hay otras nefronas que sí la tienen pero más corta y sin la rama ascendente delgada. De media, aproximadamente un 20 % de las nefronas aviares tiene asa de Henle. En general, las aves no pueden concentrar la orina más de dos veces la concentración plasmática. El balance acuoso en los vertebrados no mamíferos no se basa, por tanto, únicamente en la función renal, sino que existen otras estructuras corporales que contribuyen a ello (branquias en los peces, piel en los anfibios, cloaca en los reptiles y las aves).

Para entender el mecanismo de concentración de la orina en aves y mamíferos es interesante conocer cómo los riñones evolucionaron para regular la cantidad corporal de agua y electrolitos. Los peces de agua salada son hiposmóticos respecto al medio y producen poca cantidad de orina que no pueden concentrar, por lo que el exceso de sales es excretado por las branquias. Los peces de agua dulce desarrollaron grandes glomérulos, para aumentar el volumen de filtración glomerular, y también el segmento tubular de dilución, para secretar grandes cantidades de orina hiposmótica y recuperar componentes esenciales como electrolitos y metabolitos, pudiendo en algunos casos excretarse diariamente una cantidad de agua equivalente a un tercio del peso corporal. Por el contrario, para los vertebrados terrestres, el ahorro de agua es un requisito para la supervivencia. En contraste con la amenaza de la hiperhidratación a la que se enfrentan los peces de agua dulce, los reptiles evolucionaron a partir de los anfibios enfrentándose a la amenaza de la deshidratación debido a la sequedad del ambiente terrestre. Los reptiles, que no desarrollaron un mecanismo de concentración de la orina,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se adaptaron minimizando la filtración glomerular y reduciendo por tanto la cantidad de orina producida. El caso de los anfibios tiene muchas similitudes con los reptiles, pudiendo incluso algunos anfibios detener por completo la producción de orina en situaciones de estrés hídrico.

Por último, aves y mamíferos se adaptaron al ambiente terrestre mediante cambios profundos en la morfología renal, básicamente mediante la aparición del asa de Henle transformando los riñones en un sistema conservador de agua, a partir de uno básicamente excretor. Así, el mecanismo de concentración de la orina se desarrolló como un sistema de acumulación de NaCl en las aves y de acumulación de NaCl y urea en los mamíferos, como veremos más adelante. El mecanismo de concentración de la orina parece haber evolucionado durante el proceso por el que los vertebrados adquirieron la homeotermia. El hecho de que solamente las aves y los mamíferos puedan concentrar la orina, tengan asa de Henle y sean homeotérmicos sugiere un interesante proceso evolutivo.

MECANISMO DE CONCENTRACIÓN DE LA ORINA EN MAMÍFEROS

El riñón de los mamíferos mantiene prácticamente constante la osmolaridad del plasma sanguíneo mediante mecanismos que regulan de manera independiente la excreción de agua y sodio. Esta independencia es necesaria porque el sodio y los aniones son los principales constituyentes osmóticos del plasma sanguíneo. Cuando la ingesta de agua es tan baja que el plasma sanguíneo se concentra, la orina que se produce está más concentrada que el plasma sanguíneo. Por el contrario, cuando la ingesta de agua es suficientemente alta como para diluir el plasma sanguíneo, la orina que se produce está más diluida que el plasma sanguíneo. En ambos casos, los cambios en la tasa de excreción urinaria de sodio y solutos son bajos.

La osmolaridad urinaria, pero no la excreción de solutos, varía ampliamente en respuesta a los cambios en la ingesta de agua. La osmolaridad urinaria puede disminuir hasta aproximadamente los 50 mOsm/L tras la ingesta de importantes cantidades de agua, pero puede alcanzar hasta 30 veces la osmolaridad plasmática (alrededor de los 300 mOsm/L) en casos de prolongada restricción de agua. Así, la osmolaridad urinaria en el hombre y la vaca puede llegar a los 1.200 mOsm/L, frente a los 1.400 mOsm/L del conejo, los 1.700 mOsm/L del burro, los 1.800 mOsm/L de la foca y el ñu, los 2.800 mOsm/L de la gacela, los 3.000 mOsm/L de la rata y el perro, los 3.200 mOsm/L del dromedario y el órix, los 4.000 mOsm/L del hámster y el ratón, los 5.000 mOsm/L del gerbillo, los 7.600 mOsm/L de la chinchilla o los 9.000 mOsm/L de la rata canguro y el ratón saltador australiano, animales de hábitats desérticos.

Existen tres características anatomo-funcionales importantes del riñón que permiten controlar estas diferencias tan altas en la osmolaridad urinaria dependiendo, por ejemplo, de la disponibilidad o no de agua. Estas características son la disposición anatómica tanto de las ramas del asa de Henle como del conducto colector, la variabilidad en la función celular y permeabilidad al agua y sales entre los diferentes segmentos de la nefrona y la disposición única de los vasos rectos.

La médula renal produce una orina concentrada gracias a un gradiente osmótico que aumenta de manera progresiva desde la región cortico-medular hasta la médula interna del riñón, gracias a la disposición en flujo contracorriente tanto del asa de Henle y el conducto colector como de los vasos rectos. La osmolaridad aumenta con la distancia desde la corteza, llegando a ser máxima en la región más profunda de la médula interna. Este gradiente osmótico se mantiene incluso durante la producción de orina diluida, aunque su magnitud se encuentra disminuida respecto a los estados de producción de orina concentrada. Así, la concentración final del fluido tubular se realiza mediante la extracción osmótica del agua a medida que fluye por el conducto colector al interior hiperosmótico de la médula renal. Las asas de Henle más largas producen mayores gradientes de osmolaridad de la corteza a la médula, lo que permite una eliminación osmótica del agua más eficaz desde el conducto colector.

En la médula externa, el NaCl es el principal componente del gradiente osmótico, mientras que en la médula interna intervienen tanto el NaCl como la urea. La corteza es prácticamente isotónica respecto al plasma, mientras que la médula interna es hipertónica y presenta osmolaridades similares a la de la orina durante la producción de orina concentrada. En condiciones normales, los principales solutos urinarios son el sodio y el potasio, que están acompañados de aniones univalentes y urea. La urea es normalmente el principal soluto en condiciones de producción de orina concentrada.

Tres son los principales componentes del sistema que permite la producción de una orina concentrada o diluida, dependiendo de las circunstancias. Primero, la presencia del gradiente osmótico mencionado anteriormente con la generación de un intersticio medular hipertónico. Segundo, la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

dilución a la que es sometido el fluido que entra en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Y tercero, la regulación directa por parte de la ADH de la permeabilidad al agua del conducto colector, que determina la concentración final de la orina. En este sistema, todos los componentes se encuentran operativos a la vez en un momento dado, y así el riñón puede producir una respuesta inmediata a los cambios en la ADH mediante modificaciones en la osmolaridad urinaria y la excreción de agua.

Proteínas transportadoras implicadas

Existe una gran multitud de proteínas que intervienen en el transporte de agua, urea y sodio en los diferentes segmentos de la nefrona y que son importantes en el mecanismo de concentración de la orina (figura 37.1):

- El NaCl se reabsorbe de forma activa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle mediante el cotransportador Na-K-2Cl (NKCC), situado en la membrana apical impulsado por la ATPasa Na^+/K^+ localizada en la membrana basolateral. El K^+ se recicla a través del canal apical renal de K^+ de la médula externa (ROMK) (figura 37.2). De hecho, la rama ascendente gruesa del asa de Henle se denomina "segmento de dilución" debido a que reabsorbe NaCl sin reabsorber agua. Además, en la rama ascendente delgada del asa de Henle se encuentra el canal CLC-K1 específico de Cl^-, que da lugar a un transporte transcelular pasivo de Cl^-, con el consecuente transporte paracelular de Na^+.
- El agua se reabsorbe en la rama descendente del asa de Henle mediante acuaporinas de tipo 1 (AQP1) y en el conducto colector mediante acuaporinas de tipo 2-4 (AQP2-4) en presencia de ADH.
- La urea se concentra en el lumen del conducto colector mediante la reabsorción osmótica de agua hasta que alcanza la médula interna terminal donde se reabsorbe mediante difusión facilitada, gracias a transportadores específicos de urea (UT).

Sistema multiplicador contracorriente

Las ramas ascendente y descendente del asa de Henle se disponen paralelas y yuxtapuestas con el flujo tubular en direcciones opuestas, lo que permite la conservación eficiente de solutos en la médula. El sistema multiplicador contracorriente se refiere al proceso mediante el cual, la pequeña diferencia de osmolaridad entre los fluidos de las ramas ascendente y descendente del asa de Henle, se multiplica mediante la configuración en flujo contracorriente para establecer una gran diferencia axial en la osmolaridad (figura 37.3). Esta diferencia axial se conoce como gradiente osmótico cortico-medular, ya que se distribuye a través del eje cortico-medular. Este mecanismo de

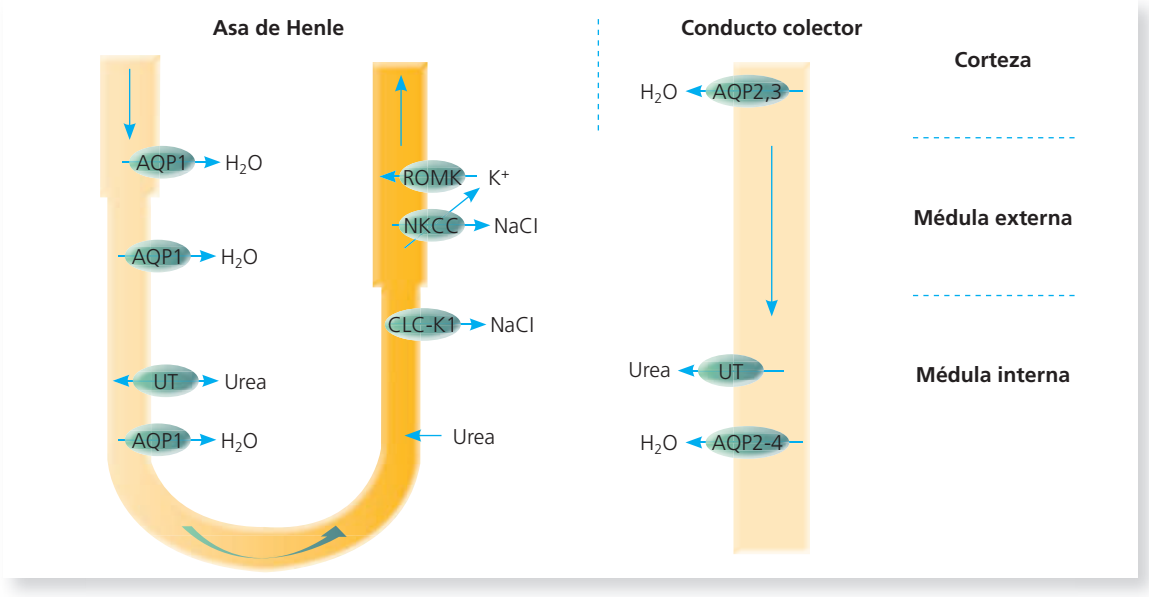


Figura 37.1 Principales proteínas transportadoras implicadas en el mecanismo de concentración de la orina. El color amarillo más oscuro indica que el segmento es impermeable al agua. Ver los nombres en el texto del capítulo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

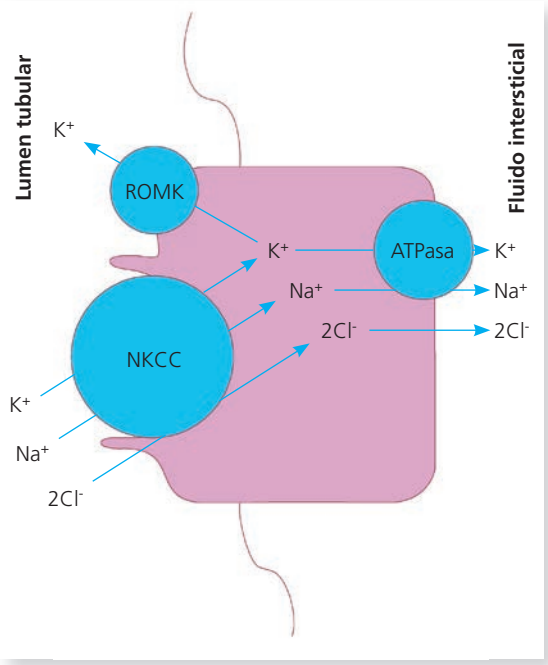


Figura 37.2 Sistemas de transporte en el segmento de dilución de la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

contracorriente es el responsable de la amplificación de la hiperosmolaridad medular que comienza con la reabsorción activa de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

El fluido tubular que sale del final del túbulo contorneado proximal y que entra en la médula externa es isosmótico con respecto al plasma (alrededor de los 300 mOsm/L). El fluido tubular se concentra a su paso por la porción recta del túbulo proximal y la rama descendente del asa de Henle, gracias a la reabsorción de agua. Se cree que en la parte terminal del asa de Henle se puede alcanzar una osmolaridad tubular dos veces superior a la del plasma. El fluido que entra en la rama ascendente gruesa tiene mayor concentración de NaCl que el intersticio medular, dando lugar a una reabsorción de NaCl, y el fluido que sale de este segmento de la nefrona es hiposmótico respecto al plasma. La rama ascendente gruesa es prácticamente impermeable al agua y tiene una baja permeabilidad al NaCl, pero transporta de manera importante NaCl desde el lumen tubular al intersticio medular mediante el comentado mecanismo de transporte activo con el cotransportador Na-K-2Cl y la ATPasa Na^+/K^+. Este NaCl (junto con el aportado por difusión desde los vasos rectos ascendentes, como veremos más adelante) aumenta la osmolaridad intersticial medular y da lugar a la reabsorción osmótica de agua desde la rama descendente, que tiene una osmolaridad menor que el intersticio y una permeabilidad elevada al agua. Se establece entonces un gradiente para el agua y el NaCl entre el fluido tubular y el intersticio. La osmolaridad del intersticio medular es progresivamente mayor en las partes más profundas de la médula. De este modo, la concentración del fluido que penetra en la rama descendente del asa de Henle va alcanzando el equilibrio osmótico

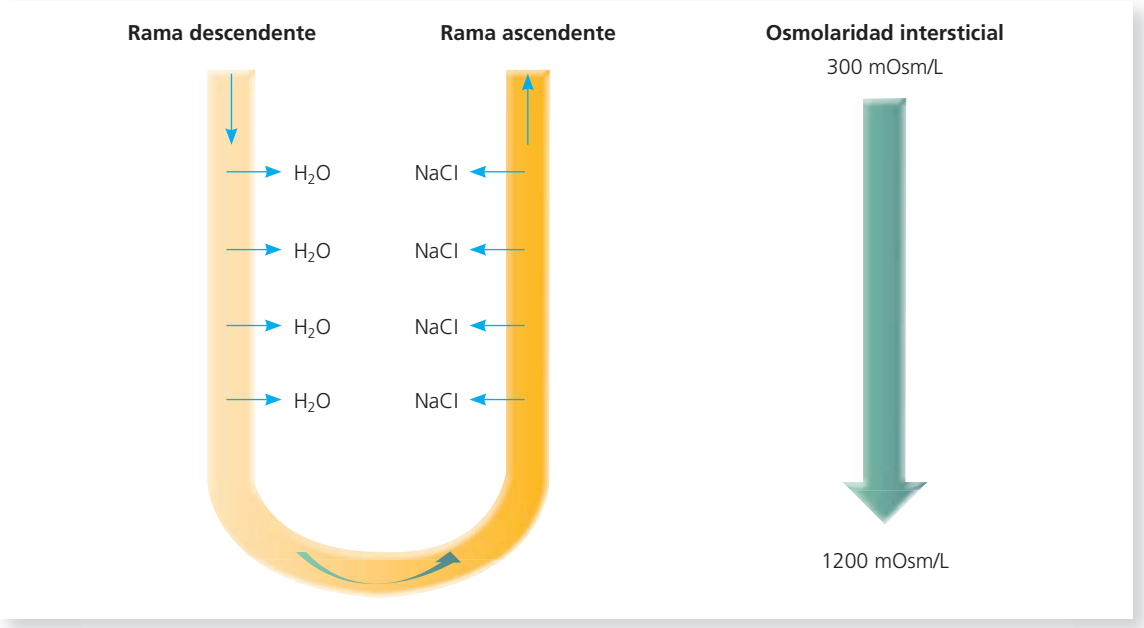


Figura 37.3 Sistema multiplicador contracorriente en el asa de Henle que establece el gradiente osmótico en la médula renal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

con el intersticio debido a la diferente permeabilidad, alta para el agua y baja para el NaCl y la urea, produciéndose una concentración progresiva según avanza el fluido tubular. Así, la concentración de NaCl aumenta en la rama descendente y el fluido tubular alcanza la máxima concentración de NaCl en la parte terminal del asa de Henle. En la médula, hay miles de asas de Henle, todas alineadas en paralelo. Así, debido a su acción combinada, se crea en el intersticio medular como un todo un elevado gradiente de presión osmótica desde la zona externa a la interna. Finalmente, en condiciones de producción de orina concentrada, la acumulación de NaCl en el intersticio medular da lugar a la reabsorción osmótica de agua del conducto colector hacia el intersticio. Se ha formulado la hipótesis de que parte de la mayor capacidad para concentrar la orina de algunos pequeños roedores del desierto puede ser debida a una mayor actividad del transportador Na-K-2Cl.

Papel de los vasos rectos

La salida de agua de la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio podría dar lugar a la dilución del efecto de la acumulación de NaCl en el intersticio. Para evitarlo, los vasos rectos tienen la capacidad de extraer el agua del intersticio medular. Los vasos rectos descendentes y ascendentes, que suministran sangre a la médula, están dispuestos en una configuración contracorriente conectados mediante un plexo capilar y tienen un papel esencial en el mantenimiento del citado gradiente osmótico. Los vasos rectos alcanzan el equilibrio osmótico mediante una combinación de reabsorción de agua y secreción de solutos, ya que son completamente permeables al agua, al NaCl y a la urea. En esencia, permiten el reciclado del NaCl. Los vasos rectos descendentes (dispuestos en contracorriente con la rama ascendente del asa de Henle y los vasos rectos ascendentes) ganan solutos y pierden agua (la sangre se vuelve hiperosmótica), mientras que los vasos rectos ascendentes (dispuestos en contracorriente con la rama descendente del asa de Henle y los vasos rectos descendentes) pierden solutos y ganan agua.

Se denomina intercambio contracorriente al intercambio de solutos y agua entre los vasos rectos descendentes y ascendentes y el intersticio (figura 37.4). El gradiente transendotelial de NaCl entre la sangre de los vasos rectos ascendentes y el intersticio favorece el transporte de NaCl desde los vasos rectos ascendentes al intersticio, y las presiones hidráulica y oncótica favorecen el transporte de agua desde el intersticio a los vasos rectos ascendentes. La configuración contracorriente de los vasos rectos ascendentes, en relación a la rama

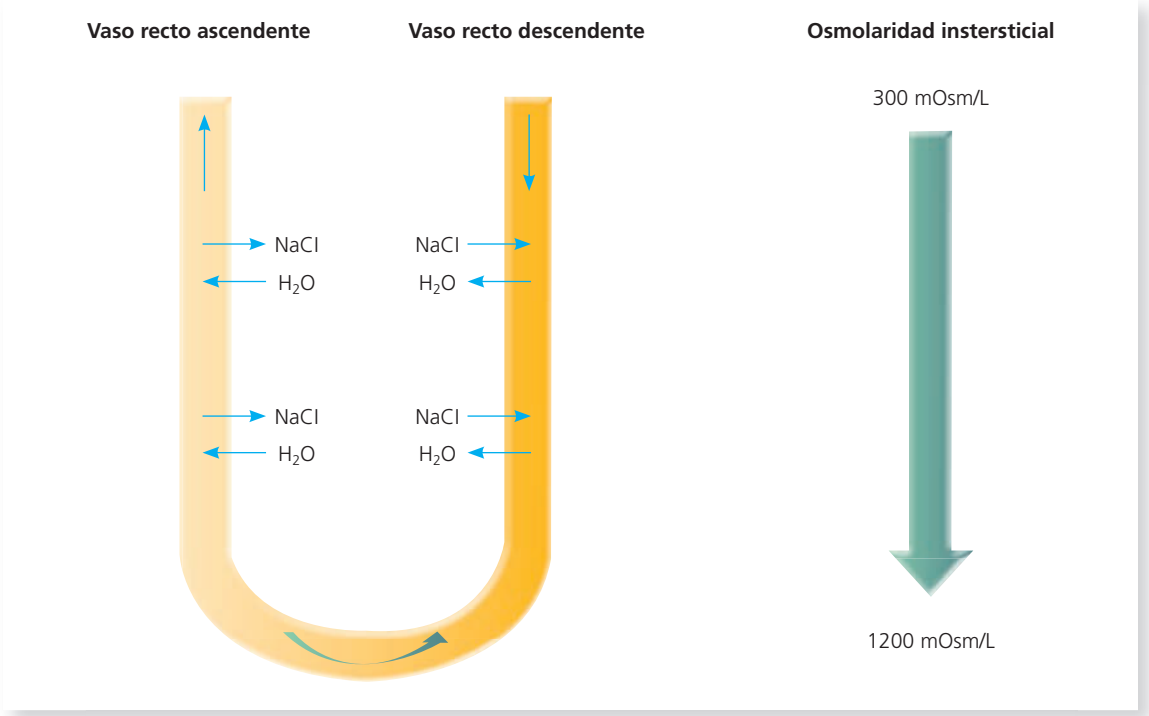


Figura 37.4 Intercambio contracorriente en los vasos rectos que mantiene el gradiente osmótico en la médula renal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

descendente del asa de Henle y al conducto colector, participa en el mantenimiento del gradiente axial: al ascender la sangre de los vasos rectos ascendentes hacia la corteza, su osmolaridad excede la de la rama descendente del asa de Henle y del conducto colector. Así, la sangre de los vasos rectos ascendentes se diluye progresivamente ya que contribuye a la concentración del fluido en la rama descendente del asa de Henle y en el conducto colector, proporcionando NaCl y absorbiendo agua desde el intersticio. El NaCl es transportado hacia la parte interna de la médula por los vasos rectos descendentes. Este intercambio contracorriente protege el gradiente osmótico creado mediante la acción selectiva de las ramas ascendente y descendente del asa de Henle.

La capacidad de concentración de orina aumenta en condiciones que disminuyen el flujo de sangre medular, porque aumenta la efectividad del intercambio contracorriente dando más tiempo a la sangre de los vasos rectos ascendentes para que pierda solutos y alcance el equilibrio osmótico. A la inversa, la capacidad de concentración de la orina disminuye en condiciones que aumentan el flujo sanguíneo medular, como en la diuresis osmótica.

Papel de la médula interna

En la médula interna, la osmolaridad continúa aumentando cuando se produce una orina concentrada, probablemente debido a la reabsorción pasiva de NaCl, en presencia de un exceso de secreción de solutos, desde la rama ascendente delgada del asa de Henle (con participación del canal CLC-K1). Además, la urea tiende a acumularse en la médula interna, con concentraciones similares a las de NaCl. Todo ello ocurre gracias a que la concentración de urea en el fluido del conducto colector aumenta mediante la reabsorción activa de NaCl desde la rama ascendente gruesa del asa de Henle y la consecuente reabsorción de agua desde el conducto colector en la porción cortico-medular. En la parte terminal del conducto colector de la médula interna (altamente permeable a la urea), la urea se reabsorbe a favor de gradiente (con participación de los transportadores facilitadores de urea) hacia el intersticio de la médula interna donde se acumula.

El agua se reabsorbe desde la rama descendente del asa de Henle debido a la elevada osmolaridad medular, aumentando la concentración de NaCl en la rama descendente que entra en la rama ascendente delgada. Aproximadamente dos terceras partes de la elevada osmolaridad del intersticio que favorece la reabsorción de agua desde la rama descendente del asa de Henle proviene del NaCl y un tercio proviene de la urea. El fluido que entra en la rama ascendente delgada del asa de Henle tiene una concentración de NaCl alta respecto a la de urea, y la rama ascendente delgada se cree que tiene una permeabilidad al NaCl alta respecto a la de urea y, además, es impermeable al agua. Asimismo, debido a la acumulación de urea en el intersticio de la médula interna, la concentración de NaCl en la rama ascendente delgada excede la concentración de NaCl en el intersticio y, como consecuencia, el NaCl se reabsorbe a favor de gradiente de concentración hacia el intersticio, mediante transporte paracelular del Na y transcelular pasivo del Cl a través del canal CLC-K1. La acumulación de NaCl en el intersticio medular tiende a mantener un gradiente de concentración de urea favorable a su reabsorción desde la parte terminal del conducto colector de la médula interna. Así, la elevada osmolaridad del intersticio de la médula interna se basa en la acumulación de urea. La acumulación de NaCl en la médula interna depende de las propiedades del sistema multiplicador contracorriente, de la tasa de flujo del fluido tubular a través del asa de Henle y de la longitud del asa.

Para soportar la hiperosmolaridad de la médula interna y regular su volumen durante los cambios de osmolaridad, las células de la médula interna acumulan osmolitos orgánicos que impiden que la célula disminuya su volumen. Alcoholes polihídricos y metilaminas como el sorbitol, la betaína, el inositol y la glicerofosforilcolina ejercen esta función. Las concentraciones intracelulares de estas moléculas aumentan durante la concentración de orina y el aumento de la osmolaridad medular, y disminuyen durante la producción de orina diluida.

Papel del conducto colector en el transporte de urea

Como hemos visto anteriormente, la urea juega un papel esencial en el mecanismo de concentración de la orina. Debido a la pérdida de agua y NaCl del fluido tubular en el asa de Henle, el fluido que entra en el conducto colector tiene una elevada concentración de urea. Aunque el conducto colector cortical y de la médula externa es impermeable a la urea, la parte terminal del conducto colector de la médula interna es muy permeable a ella debido a los transportadores específicos de urea. La ADH aumenta la permeabilidad a la urea promoviendo el transporte facilitado de la misma a través de dichos transportadores. Por tanto, en estas condiciones, la urea se mantiene en el lumen del conducto colector hasta que llega a la parte

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

terminal del conducto colector de la médula interna, donde se reabsorbe hacia al intersticio bajo la influencia de la ADH. Así, cuando existe la necesidad de un aumento en la conservación del agua y por tanto de concentrar la orina, la reabsorción de urea se ve incrementada para aumentar la osmolaridad del intersticio de la médula interna.

La ADH estimula el transporte de urea, la fosforilación de los transportadores específicos de urea y su acumulación en la membrana plasmática apical de la parte terminal del conducto colector de la médula interna mediante mecanismos dependientes de AMPc. La permeabilidad a la urea aumenta rápidamente en la parte terminal del conducto colector de la médula interna cuando la osmolaridad tubular aumenta, incluso en ausencia de ADH. Cuando la osmolaridad tubular aumenta debido a la ADH, estos dos elementos estimulantes (hiperosmolaridad y ADH) tienen un efecto aditivo sobre la permeabilidad a la urea. La hiperosmolaridad aumenta la fosforilación y la acumulación en la membrana plasmática de los transportadores específicos de urea, de manera similar a la acción de la ADH.

Los ratones con deleción genética en los transportadores específicos de urea de la parte terminal del conducto colector de la médula interna tienen una capacidad reducida para concentrar la orina y presentan un contenido reducido de urea en el intersticio de la médula interna, además de una falta de transporte de urea estimulado por la ADH en la parte terminal del conducto colector de la médula interna. Cuando a estos ratones se les administra ADH durante una semana, la osmolaridad urinaria no aumenta, a pesar de que la cantidad de acuaporinas aumenta de manera similar en los ratones *knockout* y *wild-type*. Este hallazgo indica que el aumento en la cantidad de acuaporinas es necesario, pero no suficiente para aumentar la capacidad de concentración de la orina en ausencia de los transportadores específicos de urea.

La médula interna posee varios mecanismos para reciclar la urea. El principal mecanismo consiste en su reabsorción desde la parte terminal del conducto colector de la médula interna y su secreción al lumen de la rama ascendente delgada del asa de Henle. En la médula interna, el conducto colector y la rama ascendente se encuentran contiguos. La urea que es secretada a la rama ascendente es conducida a otros segmentos de la nefrona con baja permeabilidad a la urea, hasta que alcanza de nuevo la parte terminal del conducto colector de la médula interna. También se recicla urea tras su reabsorción desde la parte terminal del conducto colector de la médula interna, a través de los vasos rectos ascendentes y su secreción en la rama descendente del asa de Henle o en los vasos rectos descendentes. Mediante esta recirculación, la concentración de urea en el fluido tubular que llega a la parte terminal del conducto colector de la médula interna tiende a aumentar automáticamente en paralelo con la concentración de urea en el intersticio medular. Así, con una entrada mantenida de nueva urea mediante filtración, se mantiene un gradiente favorable al transporte de urea desde el conducto colector al intersticio, incluso cuando su concentración en el intersticio es alta. Estos mecanismos de recirculación limitan la pérdida de urea desde la médula interna, donde es necesaria para aumentar la osmolaridad intersticial.

Mientras el agua y la urea se reabsorban de forma continua desde la parte terminal del túbulo colector de la médula interna, la concentración intersticial de urea se mantendrá suficientemente alta y la concentración intersticial de NaCl suficientemente baja como para mantener los gradientes de concentración que permitan la secreción de urea y la reabsorción de NaCl desde la rama ascendente.

Además de su papel en el mecanismo de concentración de la orina, la urea es la principal fuente de excreción de productos de desecho nitrogenados y se excretan grandes cantidades de urea diariamente. La capacidad del riñón para concentrar la urea reduce la necesidad de excretar agua simplemente para excretar los productos de desecho nitrogenados. Una alta concentración de urea en el intersticio también sirve para mantener el balance osmótico de urea dentro del lumen del conducto colector. La concentración de NaCl en el intersticio tendría que ser mucho mayor si la urea del intersticio no estuviera disponible para contrarrestar el efecto osmótico de la urea del lumen tubular destinada a la excreción.

Papel del conducto colector en el transporte de agua

La concentración última de la orina se realiza mediante la extracción osmótica del agua a medida que el fluido tubular pasa por el conducto colector a la médula interna hiperosmolar. La cantidad de agua que se extrae a través de la pared del conducto colector al intersticio depende de la permeabilidad al agua de la pared del mencionado conducto.

El conducto colector, bajo la influencia de la ADH, regula la reabsorción de agua y es por tanto responsable del control de la excreción de agua. Todos los segmentos del conducto colector son prácticamente impermeables al agua en ausencia de ADH; la excepción es la parte terminal del conducto colector de la médula interna, que tiene

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

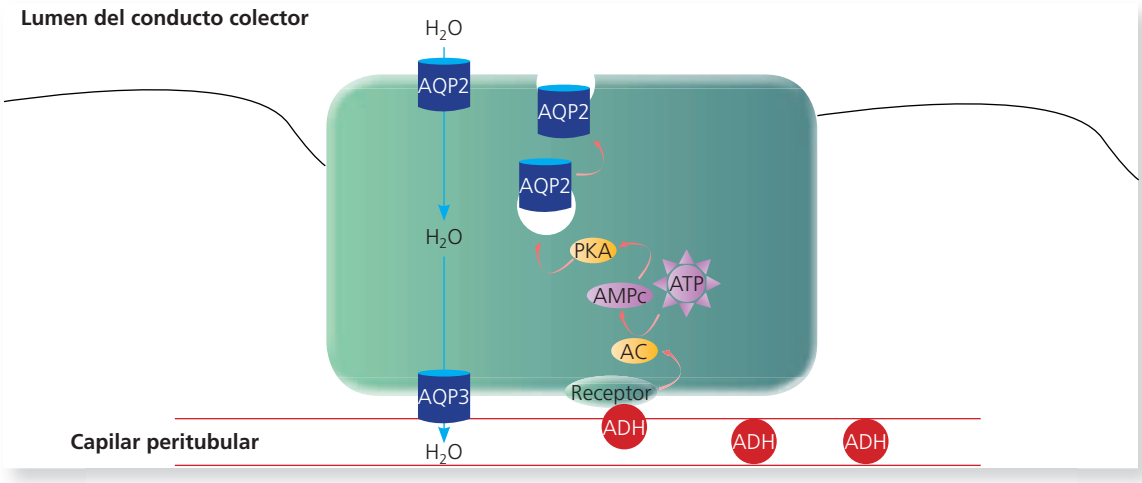


Figura 37.5 Regulación de las acuaporinas mediante la ADH en las células epiteliales del conducto colector. Ver los nombres en el texto del capítulo.

una permeabilidad moderada al agua incluso en ausencia de ADH. La excreción de una orina diluida requiere solamente que no se reabsorba mucha agua y que no se secreten muchos solutos a lo largo del conducto colector, porque el fluido que sale de la rama ascendente gruesa y entra en el conducto colector cortical está diluido respecto al plasma. En ausencia de suficiente ADH (como por ejemplo en condiciones de sobrecarga de agua), el conducto colector tiene una permeabilidad al agua muy limitada y, aunque algo se reabsorbe debido al elevadísimo gradiente de presión osmótica, el agua se retiene en el interior del conducto colector y se produce por tanto una orina diluida. El agua en exceso se elimina y se mantiene la osmolaridad del plasma. La reabsorción de agua en esta región de la nefrona se denomina reabsorción facultativa, ya que esta no ocurre a menos que la ADH sea secretada para facilitar este proceso. En presencia de ADH, la zona cortico-medular y la parte terminal del conducto colector de la médula interna son altamente permeables al agua y esta se reabsorbe, conservándose el agua corporal. La vida media de la ADH es de alrededor de 20 minutos, por lo que solamente es efectiva cuando su secreción es continua.

El proceso por el cual el conducto colector se vuelve altamente permeable al agua en presencia de ADH es el siguiente: cuando la osmolaridad del plasma es elevada (como en la privación de agua), los osmorreceptores hipotalámicos estimulan la secreción de ADH desde la neurohipófisis. Estos osmorreceptores responden básicamente a cambios en la concentración de sodio y muy poco a la de potasio, urea y glucosa. La ADH se une a sus receptores en la membrana basal de las células del conducto colector (figura 37.5). Esta unión activa a la enzima adenilato ciclasa (AC) para producir cAMP. El cAMP, a su vez, activa la proteinasa K (PKA), que fosforila las acuaporinas de tipo 2 (AQP2) y las inserta en la membrana apical de las células del conducto colector, aumentando la reabsorción de agua a lo largo del conducto colector. El mecanismo primario mediante el que la ADH regula de forma precisa la reabsorción de agua es a través del transporte de acuaporinas entre las vesículas subapicales y la membrana plasmática apical. Así, las acuaporinas se almacenan en vesículas y son insertadas por exocitosis en la membrana plasmática apical, en respuesta a la estimulación de la ADH. Además, la ADH puede activar las acuaporinas ya presentes en la membrana plasmática. La salida del agua a través de la membrana plasmática basal hacia el torrente sanguíneo se realiza a través de acuaporinas de tipo 3 que se encuentran siempre presentes.

Cuanto mayor sea la concentración de ADH en la sangre, más permeable será la pared del conducto colector y más agua se extraerá, produciéndose alteraciones estructurales en las células del epitelio del conducto colector, que incluyen hinchazón celular y dilatación de los espacios intercelulares. En presencia de ADH, el agua se reabsorbe a través del conducto colector a una tasa suficientemente alta como para que el fluido del conducto colector terminal alcance prácticamente el equilibrio osmótico con el intersticio medular hiperosmótico. Así, se concentran los solutos en el interior del conducto, ya que estos no pueden cruzar las paredes del conducto. El agua reabsorbida vuelve al sistema circulatorio a través de los vasos rectos ascendentes. La mayoría del agua se reabsorbe del conducto colector en la zona cortico-medular. Aunque la médula

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

interna tiene una osmolaridad más alta que la de la médula externa, su papel en la reabsorción de agua es importante solamente cuando se requiere una conservación máxima de agua.

Elevados niveles basales de ADH pueden contribuir a la elevada osmolaridad urinaria basal de los roedores del desierto, posiblemente a través de sus efectos directos sobre los niveles de expresión de los transportadores de urea y las acuaporinas. Así, las concentraciones basales plasmáticas de ADH durante un estado de hidratación normal son de dos a tres veces superiores en la rata canguro que en la rata Sprague-Dawley. Se ha demostrado que las ratas canguro tienen una mayor capacidad para mantener niveles plasmáticos elevados de ADH durante períodos prolongados de tiempo.

ONTOGÉNESIS DEL MECANISMO DE CONCENTRACIÓN DE LA ORINA

El mecanismo de concentración de la orina sufre un profundo desarrollo durante el periodo neonatal. La orina fetal es ligeramente hiposmótica respecto a la sangre, hasta que adquiere la capacidad de concentrarse tras el nacimiento. La permeabilidad al agua del conducto colector es sensible a la ADH ya en el nacimiento. Estudios realizados en ratas neonatas han revelado que tanto la rama ascendente como descendente del asa de Henle pueden reabsorber NaCl, mecanismo solo presente en la rama ascendente del riñón adulto. Durante la maduración de los riñones, en la rama ascendente delgada se produce apoptosis, y el cotransportador Na-K-2Cl es reemplazado por el canal CLC-K1.

Además, los sistemas de transporte específicos de urea sensibles a la ADH no son funcionales en los animales neonatos. La permeabilidad a la urea y su sensibilidad a la ADH en el conducto colector de la médula interna se adquieren después del destete. Por tanto, el mecanismo de concentración de la orina dependiente de urea es inmaduro en neonatos. Esto implica que el mecanismo de concentración de la orina en neonatos utiliza solamente NaCl para generar el gradiente osmótico medular esencial para la reabsorción de agua. Así, después del destete, ocurren diversos cambios en el desarrollo del mecanismo de concentración de la orina, para pasar de un sistema basado en la acumulación de NaCl a un sistema basado en la acumulación de ambos, NaCl y urea. Esto explicaría la baja capacidad de concentración de la orina durante el periodo neonatal.

Después del destete, la capacidad para concentrar la orina alcanza su madurez. En los mamíferos neonatos es más probable que se produzca una deshidratación debido a la pérdida de agua, que puede ocurrir durante diversas condiciones patológicas como fiebre, vómitos y diarrea. Si a esto añadimos la baja capacidad de concentrar la orina en este periodo, obtenemos una posible explicación de la gravedad de las consecuencias de estas patologías en los neonatos. Un fallo en el mecanismo de concentración de la orina durante el periodo neonatal da lugar a un compromiso vital inmediato.

MECANISMO DE CONCENTRACIÓN DE LA ORINA EN AVES

En los mamíferos, el mecanismo de concentración de la orina dependiente de la urea y el NaCl es la principal herramienta para la supervivencia en un ambiente seco. En las aves, tanto la regulación de la filtración glomerular como el mecanismo de concentración de la orina, que es dependiente de NaCl, juegan un papel importante en la homeostasis del agua y los electrolitos. Las aves viven en una gran variedad de hábitats y el papel del riñón en el mantenimiento de la homeostasis de los fluidos corporales varía de acuerdo con la adaptación al medio ambiente.

Como el sistema mamífero, el riñón de las aves posee un mecanismo de multiplicación contracorriente donde el asa de Henle se encuentra dispuesta paralela al conducto colector. Sin embargo, no todas las nefronas presentan asa de Henle y, por tanto, la capacidad de concentrar la orina está relacionada con la proporción entre los dos tipos de nefronas, las de tipo mamífero y las de tipo reptiliano. El gradiente osmótico cortico-medular se establece gracias a las asas de Henle de las nefronas de tipo mamífero y se conserva mediante los vasos rectos, aunque es menor que el de los mamíferos. Existen algunos experimentos que sugieren que se alterna el uso de las nefronas de tipo mamífero y las de tipo reptiliano dependiendo de la necesidad de conservación del agua. Así, cuando prima conservar agua, la mayoría de las nefronas reptilianas se cierran para disminuir la filtración. Sin embargo, durante los periodos de diuresis la mayoría del filtrado proviene de las nefronas de tipo reptiliano.

De cualquier forma, en general, las aves son incapaces de concentrar la orina más allá de dos veces la concentración plasmática. El asa de Henle de las nefronas que la presentan es más corta que la de los mamíferos y toda el asa de Henle es imper-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

meable al agua. Además, carece de la rama ascendente delgada (el riñón de las aves carece de médula interna) y toda la rama ascendente reabsorbe NaCl de forma activa (figura 37.6). Este transporte de NaCl contribuye aproximadamente al 70 % de la capacidad de concentración de la orina. Además, casi no hay urea en el intersticio medular y los uratos no contribuyen apenas a la presión osmótica, debido a su baja solubilidad en agua. Por tanto, la hiperosmolaridad medular depende únicamente del transporte de NaCl desde la rama ascendente del asa de Henle. Desde el intersticio medular, el NaCl entra de forma pasiva en la rama descendente del asa de Henle. Así, el NaCl es reciclado. Por tanto, el fluido tubular puede ser concentrado mediante la entrada pasiva de NaCl mientras pasa por la rama descendente. Al contrario, la dilución del fluido ocurre mediante la reabsorción activa de NaCl en la rama ascendente. Así pues, en el riñón de las aves, la concentración y dilución de la orina tienen lugar mediante la combinación de la difusión pasiva y el transporte activo, y el reciclado del NaCl.

La respuesta del riñón aviar a la hormona antidiurética aviar (arginina-vasotocina), al igual que en los mamíferos, da lugar a un incremento de la permeabilidad al agua en el conducto colector, que en la médula se encuentra expuesto a un incremento de gradiente osmótico, lo que concentra finalmente la orina. El flujo de agua desde el conducto colector se realiza a través de acuaporinas. Las acuaporinas 3 y 4 aviares se encuentran en la membrana basolateral de las células del conducto colector y la acuaporina 2, que es sensible a la arginina-vasotocina, se expresa en la membrana plasmática apical. A diferencia de los mamíferos, los conductos colectores de las aves son menos sensibles a la hormona antidiurética. Es posible que el número o la afinidad de los receptores a la hormona o las vías de señalización intracelular no estén completamente desarrolladas en las aves.

En las aves, el mecanismo de vasos rectos para eliminar adecuadamente el agua de la parte más profunda de la médula y transportarla a la corteza y a la circulación sistémica es menos eficiente que en los mamíferos. Esta diferencia, junto con el menor gradiente osmótico cortico-medular, puede contribuir claramente a limitar la capacidad de concentración de la orina de las aves respecto a los mamíferos.

Debido a la baja solubilidad del ácido úrico, principal producto final del metabolismo nitrogenado de las aves, si aumentase demasiado su concentración en la orina podría precipitar, dañando los conductos urinarios. Así, se hace necesario mantener una orina relativamente diluida hasta llegar a la cloaca, donde finalmente puede precipitar. Si el ave necesita conservar más agua, como es el caso de las aves que viven en ambientes áridos, esta se absorbe en la cloaca y el colon, donde migra la orina mediante peristaltismo retrógrado. El epitelio del colon puede absorber agua en dirección mucosal-serosal en contra de gradiente. De esta forma, la orina se expone a un segundo epitelio de transporte. El control de este peristaltismo retrógrado reside en el tracto gastrointestinal y no

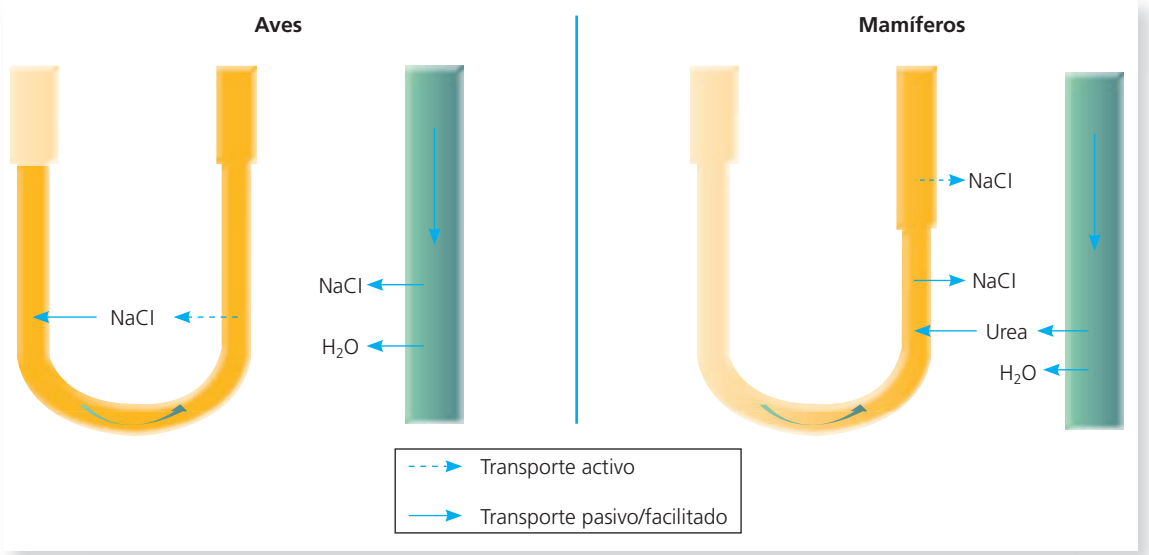


Figura 37.6 Comparación entre aves y mamíferos de las propiedades del transporte implicado en el mecanismo de concentración de la orina en la médula renal. El color amarillo más oscuro indica que el segmento es impermeable al agua.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en los osmorreceptores centrales localizados en el hipotálamo. Si la orina es hiperosmótica, el peristaltismo retrógrado se enlentece o se para por completo. Así pues, el riñón de las aves junto con el tracto gastrointestinal funciona conjuntamente para mantener el balance de fluidos y electrolitos. Finalmente, la orina se expulsa como una pasta.

Aunque *a priori* la menor capacidad de concentración de la orina de las aves puede llevar a pensar que pueden tener problemas en el mantenimiento de la homeostasis de los fluidos corporales, las aves presentan, en general, una mayor tolerancia y adaptabilidad que los mamíferos a un amplio rango de osmolaridades plasmáticas.

En resumen, los aspectos diferenciadores en el sistema aviar de concentración de la orina respecto del mamífero incluyen la presencia de nefronas con y sin asa de Henle, la ausencia de la rama ascendente delgada del asa de Henle, un gradiente osmótico cortico-medular dependiente principalmente de NaCl sin contribución de la urea y una importante modificación post-renal de la orina final.

Las aves y los mamíferos (junto con los reptiles) comparten un origen evolutivo común a partir de los tetrápodos primitivos, pero la línea evolutiva original que dio lugar a los mamíferos (los sinápsidos) se separó de la línea de las aves-reptiles en un estadio muy temprano de la evolución de los tetrápodos. Aunque aves y mamíferos representan líneas paralelas de evolución divergente, ambos pueden conservar agua produciendo una orina hiperosmótica. La comparación sugiere que el mecanismo de concentración de la orina en mamíferos evolucionó en dos pasos: primero, una acumulación simple de NaCl, y después, una acumulación compleja de NaCl y urea.

MECANISMO DE DILUCIÓN DE LA ORINA

Cuando los líquidos corporales se diluyen, los riñones tienen que eliminar el exceso de agua en la orina. Los mismos mecanismos que participan en la formación de una orina concentrada participan también en la formación de una orina diluida. El control del grado de permeabilidad al agua del conducto colector permite producir una orina diluida (el agua no se recupera del fluido del conducto colector) o concentrada (el agua sigue las fuerzas osmóticas y se reabsorbe del conducto colector).

En los casos de diuresis acuosa (ingesta de agua excesiva), el fluido que sale de la rama ascendente gruesa del asa de Henle se mantiene hiposmótico con respecto al plasma a lo largo de todo el conducto colector. Cuando los niveles plasmáticos de ADH en el plasma son bajos, disminuye la permeabilidad al agua del conducto colector, pudiendo llegar a ser prácticamente impermeable, impidiéndose la reabsorción de agua, al eliminarse las acuaporinas de la membrana plasmática apical de las células del conducto colector mediante endocitosis. Además, la ausencia de ADH aumenta el flujo sanguíneo de los vasos rectos que produce una eliminación de los solutos de la médula, disminuyendo así la osmolaridad intersticial y limitando, por tanto, la salida de agua del conducto colector.

Las células secretoras de ADH de la neurohipófisis pueden inhibirse mediante señales procedentes de los barorreceptores de la aurícula del corazón, por lo que un aumento de la presión sanguínea inhibe la producción de ADH, dando lugar a una orina diluida. Una hemorragia, al contrario, produce una caída de la presión sanguínea y por tanto, una reducción de la actividad de los barorreceptores, aumentando la liberación de ADH y reduciéndose la pérdida de agua en orina, ayudando a mantener la volemia. La ingestión de bebidas alcohólicas inhibe la liberación de ADH produciéndose una orina diluida y un aumento de la osmolaridad plasmática, con la consecuente deshidratación.

Los efectos de la ADH sobre la permeabilidad al agua del conducto colector se pueden ver afectados también por la inhibición de la adenilato ciclasa, que pueden producir por ejemplo las prostaglandinas, produciéndose una orina diluida. Dado que la propia ADH induce la síntesis de prostaglandinas en el riñón, esta inhibición podría formar parte de un sistema de retroalimentación negativa.

Por último, los diuréticos de asa como la bumetanida, la furosemida y el ácido etacrínico, utilizados en la clínica veterinaria, inhiben al cotransportador Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, produciendo diuresis al incrementar el soluto que llega al conducto colector evitando la reabsorción de agua. Además, al no producirse la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, disminuye la osmolaridad del intersticio medular, lo que reduce su potencial para reabsorber agua de la parte terminal del conducto colector de la médula interna. El resultado de estos dos efectos es que hasta un 20-30 % del filtrado glomerular puede llegar a eliminarse en la orina, pudiendo alcanzar diuresis hasta 25 veces superiores a lo normal durante algunos minutos con la utilización de este tipo de diuréticos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Akers, R.M. y Denbow D.M. "Urinary System". *Anatomy and Physiology of Domestic Animals.* 2013, Wiley, Nueva York.
- Braun, E.J. "Osmoregulatory Systems of Birds". *Sturkie´s Avian Physiology*. 2015, Elsevier, San Diego.
- Hill, R.W.; Wyse G.A. y Anderson M. "Kidneys and excretion". *Animal Physiology.* 2004, Sinauer Associates, Sunderland Massachusetts.
- Kondo, Y.; Morimoto, T.; Nishio, T.; Aslanova, U.F.; Nishino, M.; Farajov, E.I.; Sugawara, N.; Kumagai, N.; Ohsaga, A.; Maruyama, Y. y Takahashi, S. "Phylogenetic, ontogenetic, and pathological aspects of the urine-concentrating mechanism". *Clinical and Experimental Nephrology*. 10:165-174, 2006.
- Moyes D.M. y Schulte P.M. "Equilibrio iónico e hídrico". *Principios de Fisiología Animal.* 2007. Pearson, Madrid.
- Nishimura, H. "Urine concentration and avian aquaporin water channels". *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology.* 456:755-768, 2008.
- Pannabecker T.L. "Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla". *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 304:R488-R503, 2013.
- Sands, J.M. y Layton, H.E. "The physiology of urinary concentration: an update". *Seminars in Nephrology.* 29:178-195, 2009.
- Sands, J.M. y Layton, H.E. "Advances in understanding the urine-concentrating mechanism". *Annual Review of Physiology.* 76:387-409, 2014.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 38

Equilibrio ácido-base

José Luis Mauriz Gutiérrez

Contenidos:

- **Concepto de pH.**
- **Concepto de ácido, base y tampón.**
- **Fuentes de ácidos y bases. Homeostasis del pH.**
- **Sistemas amortiguadores: bicarbonato, fosfato y proteínas.**
- **Regulación respiratoria.**
- **Compensación renal.**
- **Alteraciones del equilibrio ácido-base.**
- **Anión GAP y diferencia de iones fuertes.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las condiciones del medio interno de los animales deben mantenerse relativamente constantes dentro de un rango que permita el funcionamiento normal del organismo. Para ello, existen una serie de mecanismos, denominados homeostáticos, que permiten el equilibrio dinámico de las diversas variables implicadas en la composición de dicho medio interno. El denominado equilibrio ácido-base u homeostasis del pH constituye un mecanismo homeostático esencial en el funcionamiento normal del organismo de los animales. Es interesante destacar que, en fisiología, cuando hablamos del equilibrio ácido-base solemos referirnos a la regulación de la concentración del ion hidrógeno (H^+, protón o hidrogenión) o de los ácidos presentes en los fluidos corporales, principalmente en el plasma sanguíneo. Como veremos a lo largo del presente tema, los mecanismos fisiológicos que permiten el equilibrio ácido-base implican a una serie de tampones (también denominados *buffers* o soluciones amortiguadoras), proteínas presentes en el plasma sanguíneo y los eritrocitos, la regulación respiratoria y la compensación renal.

CONCEPTO DE PH

El pH, potencial químico de hidrógeno o potencial de hidrógeno, es el término que se usa para calcular la concentración de H^+ y va a tener un efecto directo sobre el correcto funcionamiento del organismo, puesto que determinará la acidez o alcalinidad del medio interno. La siguiente expresión relaciona el pH con la concentración de H^+:

$$\mathbf{pH = \log (1/[H^+]) = -\log [H^+]}$$

Las soluciones acuosas suelen tener un pH que varía de 0 a 14. En el caso del agua pura, donde la concentración de H^+ es $1{,}10^{-7}$ mol/L, el pH será igual a 7, constituyendo así una solución neutra. Se consideran ácidas las soluciones con pH menor que 7, y alcalinas o básicas las que tienen un pH superior a 7.

En general, en la mayoría de las especies de animales, desde el punto de vista fisiológico, se considera neutro un pH sanguíneo de 7,4. Aquella condición en la que el pH se encuentra por debajo de 7,35, se denomina **acidosis**; mientras que cuando se sitúa por encima de 7,45, se denomina **alcalosis**. Pequeñas modificaciones del pH pueden tener efectos negativos en la fisiología del organismo animal, acelerando o retardando reacciones bioquímicas celulares, alterando la estructura y la carga neta de las proteínas o modificando la actividad de las enzimas, perjudicando así el correcto funcionamiento de los diversos órganos o sistemas, como el sistema nervioso que es especialmente sensible a dichos cambios. Debemos indicar que, dado que la escala de pH es logarítmica, el cambio de una unidad de pH nos indica un cambio de 10 veces en la concentración de H^+, algo que puede afectar en gran medida a la función del organismo. Así, por ejemplo, la actividad de la fosfofructoquinasa, enzima clave en la glucólisis, se reduce hasta un 90 % cuando acontece un descenso de solo 0,1 unidades de pH; la actividad de la bomba de sodio-potasio, enzima de gran importancia en todas las células, se reduce un 50 % con un descenso de 1 unidad de pH; incluso un exceso de H^+ puede desplazar el calcio en las fibras musculares, perjudicando la unión de los puentes cruzados de actina y miosina, lo que reduce la fuerza contráctil de los músculos. Desde el punto de vista terapéutico, la absorción y eficacia de muchos fármacos también pueden verse afectadas por el pH, lo que puede comprometer el beneficio clínico del tratamiento administrado por el veterinario o el médico.

En clínica, tanto veterinaria como humana, es realmente complicado poder medir directamente el pH intracelular, por lo que se suele recurrir a medir el pH del plasma sanguíneo. Esto no supone un gran problema, puesto que el pH de los fluidos extracelulares, como la sangre, está estrechamente relacionado con el pH intracelular y viceversa.

En cuanto al pH del plasma sanguíneo, se halla entre 7,35 y 7,45 en la mayoría de los animales domésticos, con algunas excepciones como, por ejemplo, la vaca o la tortuga. No obstante, cabe destacar que el rango de pH compatible con la vida se encuentra entre 6,85 y 7,8. En la tabla 38.1, se recogen los valores de pH y concentración de H^+ que se consideran normales en plasma arterial (la sangre venosa es ligeramente más ácida por contener dióxido de carbono, CO_2).

En cuanto al pH intracelular, suele ser algo menor que el del plasma, efecto debido a la producción de ácidos (principalmente ácido carbónico, H_2CO_3) durante el metabolismo celular. Así, en el interior de las células el pH puede encontrarse entre 6,0 y 7,4, con un valor medio próximo a 7,0. Una reducción en la perfusión sanguínea a los tejidos y/o la hipoxia pueden inducir una mayor producción de ácidos y reducir todavía más el pH en el interior de las células.

El pH de la orina está normalmente comprendido entre 4,5 y 8,0, dependiendo del equilibrio ácido-base del plasma y siendo más alcalina en los rumiantes (6-9). Como veremos más adelante, el riñón juega un papel clave en el mantenimiento

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 38.1 pH fisiológico en sangre arterial y su correspondiente rango de concentración de H^+ (en sangre venosa el pH es ligeramente más ácido).

Especie	pH en sangre arterial	[H^+] mM
Hombre	7,36-7,44	44-36
Gallina	7,33-7,45	45-35
Caballo	7,35-7,50	45-30
Perro	7,32-7,48	48-32
Gato	7,25-7,40	57-40
Vaca	7,20-7,55	63-25
Tortuga	7,50-7,80	32-16

del equilibrio ácido-base, excretando a través de la orina ácidos o bases, según sea necesario, para mantener el pH en el organismo de los animales dentro de unos márgenes compatibles con la vida.

Finalmente, la secreción gástrica, rica en ácido clorhídrico (HCl), suele tener un pH comprendido entre 0,8 y 3,5, haciendo que la concentración de H^+ sea hasta 3-4 millones de veces superior a dicha concentración en el plasma arterial.

CONCEPTO DE ÁCIDO, BASE Y TAMPÓN

Antes de continuar con el estudio de la fisiología del equilibrio ácido-base, debemos detenernos brevemente para definir algunos conceptos como ácido, base y tampón.

Consideramos ácido a cualquier molécula capaz de liberar o ceder H^+. Desde el punto de vista fisiológico podemos destacar al HCl, que se considera ácido fuerte puesto que se ioniza o disocia totalmente en ambientes acuosos, dando lugar a H^+ e iones cloruro (Cl^-). Otro ejemplo importante fisiológicamente es el H_2CO_3, ácido débil puesto que no se disocia totalmente, formándose H^+ y bicarbonato (HCO_3^-).

Una base es una molécula o ion capaz de aceptar H^+. Así, consideramos al ion HCO_3^- como una base relativamente fuerte, puesto que es capaz de aceptar H^+ formándose H_2CO_3. También el fosfato divalente ($HPO_4^{=}$) actúa como base, puesto que es capaz de aceptar H^+ convirtiéndose en fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$). Existen, asimismo, bases claves en fisiología animal que no son iones, como el amoníaco (NH_3) que al aceptar H^+ se transforma en amonio (NH_4^+).

Un tampón, *buffer* o solución amortiguadora, consiste en una mezcla de sustancias en solución acuosa, formada normalmente en combinación de un ácido débil o su base conjugada, capaz de equilibrar los cambios de pH que ocurren en presencia de ácidos o bases fuertes. Como veremos más adelante, los principales tampones fisiológicos son los basados en el bicarbonato, el fosfato y las proteínas presentes en la sangre, el fluido intersticial o el medio intracelular.

FUENTES DE ÁCIDOS Y BASES. HOMEOSTASIS DEL PH

La dieta y el metabolismo celular son fuentes tanto de ácidos como de bases en el organismo de los animales. No obstante, en condiciones normales existe un incremento neto de ácidos frente a bases, siendo estas últimas normalmente utilizadas para compensar parte del exceso de ácidos.

En el organismo animal, las fuentes de H^+ pueden ser variadas y, aunque algunos ácidos grasos y aminoácidos pueden ser ingeridos directamente con la dieta, la mayor parte están relacionadas con el metabolismo en el interior de las células destacando:

- Oxidación de sustratos metabólicos, como carbohidratos o aminoácidos, durante el metabolismo aerobio, formándose CO_2 (y agua) y como consecuencia H_2CO_3.
- Formación de fosfato inorgánico (Pi) por hidrólisis de ésteres de fosfato, fosfoproteínas, etc.
- Formación de ácido láctico y cetoácidos durante el metabolismo de carbohidratos y grasas, respectivamente.
- Metabolización de fármacos.

Como ya se ha indicado previamente, en condiciones fisiológicas la formación y entrada de ácidos sobrepasa las de bases, existiendo un exceso neto de ácidos. No obstante, podemos indicar que las fuentes de bases, a parte de las contenidas en los propios alimentos, suelen estar relacionadas con la producción de aspartato y glutamato, a partir de proteínas, y la de diversos aniones orgánicos, a partir de carbohidratos.

En general, se suele calificar al CO_2, en sus diversas formas, como ácido volátil; mientras que al resto se les suele denominar ácidos no volátiles.

El organismo de los animales cuenta con una serie de sistemas para mantener el pH dentro de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los límites fisiológicos, manteniendo el equilibrio ácido-base y con ello la homeostasis del pH:

1) En la primera línea nos encontramos con los sistemas amortiguadores de pH, tanto extracelulares como intracelulares, que responden rápidamente a grandes cambios de pH.
2) En la segunda línea de defensa se halla la ventilación o regulación respiratoria, de respuesta rápida y de control reflejo, que puede resolver hasta el 75 % de los trastornos de pH.
3) La última línea la constituyen los riñones, mediante el intercambio de diversos iones y sustancias, a través del epitelio tubular, entre el plasma sanguíneo y el filtrado tubular renal. Este sistema es el más lento pero presenta una gran eficacia en la regulación del pH.

SISTEMAS AMORTIGUADORES

Como ya hemos indicado anteriormente, los sistemas amortiguadores, tampón o *buffer* están formados por dos o más compuestos químicos, normalmente ácidos débiles y sus bases conjugadas. Estos sistemas amortiguadores funcionan casi instantáneamente tras un cambio en el pH, favoreciendo el equilibrio entre ácidos y bases.

Los principales sistemas amortiguadores que nos encontramos en el organismo de los animales son el tampón bicarbonato, el tampón fosfato (tanto orgánico como inorgánico) y los basados en proteínas, como la hemoglobina. En la tabla 38.2, podemos observar la contribución de cada uno de estos sistemas amortiguadores al equilibrio ácido-base.

Antes de continuar, debemos definir algunos conceptos básicos relacionados con el pH y la disociación de los ácidos. Así, la constante de disociación ácida, K_a, es la constante de equilibrio en la reacción de disociación de los ácidos:

$$HA \longleftrightarrow A^- + H^+$$

Siendo HA un ácido débil que se disocia en su base conjugada (A^-) y en H^+. Dicha reacción alcanzará el equilibrio cuando la concentración de HA, A^- y H^+ no cambien a lo largo del tiempo, siendo en ese momento K_a igual a:

$$K_a = [A^-] \cdot [H^+]/[HA]$$

En la práctica, dada la gran magnitud que K_a puede alcanzar, se suele trabajar con la pK_a que es igual a:

$$pK_a = -\log K_a$$

Tabla 38.2 Contribución de los sistemas amortiguadores al equilibrio ácido-base.

Sistema amortiguador	Contribución a la acción amortiguadora total	
Bicarbonato plasmático	35 %	53 %
Bicarbonato eritrocitario	18 %	
Fosfatos orgánicos	3 %	47 %
Fosfatos inorgánicos	2 %	
Hemoglobina y oxihemoglobina	35 %	
Proteínas plasmáticas	7%	

Además, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que relaciona el pKa y la concentración de HA, A^- nos va a permitir conocer el pH de la solución:

$$pH = pK_a + \log ([A^-]/[HA])$$

Sistema amortiguador de bicarbonato

El sistema amortiguador de bicarbonato, o tampón bicarbonato, es dentro de los sistemas amortiguadores el de mayor importancia en la regulación del pH; el 53 % de la amortiguación de pH mediante tampones es realizado a través de bicarbonato (35 % en plasma y 18 % en el interior de los eritrocitos).

Consiste en una solución acuosa formada por dos componentes:

- Un ácido débil, el ácido carbónico (H_2CO_3).
- Una sal de bicarbonato, generalmente el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$).

El H_2CO_3 es un ácido débil que se ioniza formando bicarbonato (HCO_3^-) y H^+. Como dicha ionización es débil, la cantidad de H^+ y HCO_3^- es relativamente baja, pero resulta suficiente para su acción amortiguadora:

$$H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

En este caso, la K_a será igual a:

$$K_a = [HCO_3^-] \cdot [H^+]/[H_2CO_3]$$

En relación con el pH, hemos de indicar que al ser el H_2CO_3 un ácido muy débil e inestable, la mayor parte (aproximadamente el 99,9 %) se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

transforma en CO_2 y H_2O. En la práctica, medir la concentración de H_2CO_3 no disociado es muy difícil, siendo más sencillo medir la concentración de CO_2 en el plasma, puesto que guardan proporcionalidad y dicha concentración de CO_2 es unas 1.000 veces mayor. Así, utilizando la concentración de CO_2 podemos hallar la K_a', que será unas 1.000 veces menor que la K_a:

$$K_a' = [HCO_3^-] \cdot [H^+]/[CO_2]$$

De esta manera y según la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a' + \log ([HCO_3^-]/[CO_2])$$

Finalmente, dado que en este caso particular el pK_a' es igual a 6,1, un incremento en la concentración de HCO_3^- elevará el pH, mientras que el incremento de CO_2 reducirá el pH. Aunque a primera vista el $pK_a' = 6,1$ se encuentra algo alejado del pH normal del plasma sanguíneo de la mayoría de las especies animales, el sistema amortiguador del bicarbonato juega un papel importante en el equilibrio fisiológico ácido-base por tres razones principales: la importante concentración de HCO_3^- disponible en plasma, la capacidad de los riñones para regular la concentración de HCO_3^- y la capacidad de los pulmones para regular la concentración de CO_2 (y por ello de H_2CO_3).

En el organismo de los animales, el H_2CO_3 se forma a partir de CO_2 y H_2O mediante la reacción catalizada por una enzima denominada **anhidrasa carbónica** (AC), abundante en los alveolos pulmonares, en las células epiteliales branquiales o en las células epiteliales de los túbulos renales, tal como se indica a continuación:

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{AC} H_2CO_3$$

Es de destacar que, dada la concentración de Na^+ presente en el plasma sanguíneo, el HCO_3^- se encuentra principalmente en forma de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). El $NaHCO_3$ se ioniza, casi completamente, formando HCO_3^- y Na^+, tal como sigue:

$$NaHCO_3 \longleftrightarrow Na^+ + HCO_3^-$$

Desde el punto de vista fisiológico, hemos de señalar que en el caso de existir un exceso de bicarbonato, este puede ser eliminado a través de su excreción renal.

En resumen, el sistema amortiguador de bicarbonato completo quedaría así:

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{AC} H_2CO_3 \longleftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

El funcionamiento del tampón bicarbonato es muy sencillo; así, cuando hay un exceso de ácido los H^+ generados se combinarán con H_2CO_3, formándose CO_2 y H_2O, eliminándose el exceso de CO_2 a través de la ventilación respiratoria, tal como se describe a continuación:

$$H^+ + HCO_3^- \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow C_2O + H_2O$$

El sistema también puede funcionar neutralizando bases. Así, para neutralizar a una base fuerte, esta se combinará con H_2CO_3, produciéndose más HCO_3^-. Por ejemplo, en el caso de la base fuerte NaOH se generará una base débil, concretamente $NaHCO_3$, tal como puede apreciarse aquí:

$$NaOH + H_2CO_3 \longrightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Esto consumirá H_2CO_3, lo que favorecerá la reacción de CO_2 y H_2O para sustituir dicho H_2CO_3 según la reacción:

$$\underset{+\ NaOH}{CO_2 + H_2O} \longrightarrow H_2CO_3 \longleftarrow \underset{+\ Na^+}{H^+ + HCO_3^-}$$

Así, se reduce de forma neta la concentración de CO_2, reduciéndose la ventilación respiratoria. Además, el exceso de HCO_3 puede ser eliminado a través de su excreción renal, lo que constituye un mecanismo coordinado que permite el mantenimiento del pH fisiológico.

Sistema amortiguador del fosfato

El sistema amortiguador del fosfato puede actuar tanto a través de fosfatos orgánicos como inorgánicos, e interviene en la amortiguación en el filtrado que llega a los túbulos renales y en los fluidos intracelulares. Su contribución es mucho menor que la del tampón bicarbonato, siendo responsable únicamente del 5 % de la acción amortiguadora de los sistemas tampón en el organismo de los animales. No obstante, es interesante indicar que el pK_a del fosfato es de 6,8, algo más próximo que el del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

bicarbonato (pKa' = 6,1) al pH normal del plasma sanguíneo de los animales.

El fosfato divalente ($HPO_4^{=}$) (normalmente Na_2PO_4 por ser el Na^+ el elemento mayoritario en los fluidos extracelulares) reaccionará con los ácidos fuertes, aceptando H^+ y convirtiéndose en fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$), que es más débil, formándose una sal. Tal como observamos a continuación, el sistema permite la sustitución de un ácido fuerte, como el HCl, por otro más débil (NaH_2PO_4), con lo que la reducción del pH será menor:

$$\mathbf{HCl + Na_2HPO_4 \longrightarrow NaH_2PO_4 + NaCl}$$

El sistema también puede actuar frente a una base fuerte como el NaOH, haciéndola reaccionar con $H_2PO_4^-$, produciéndose una base más débil ($NaHPO_4$) y con menor capacidad para alcalinizar el medio, tal como puede apreciarse aquí:

$$\mathbf{NaOH + H_2PO_4 \longrightarrow NaHPO_4 + H_2O}$$

Sistema amortiguador basado en proteínas

Además de los sistemas amortiguadores bicarbonato y fosfato, las proteínas pueden actuar como amortiguadores, tanto a nivel plasmático como celular. Así, potencialmente las proteínas pueden captar H^+ en residuos amino (NH_2), que se transforman en NH_3. Concretamente, los grupos imidazol de los residuos de histidina, presentes en las cadenas polipeptídicas, tienen un pK_a entre 5,5 y 8,5, compatible con el intervalo de pH de la sangre.

En la hemoglobina, 36 residuos de aminoácidos están formados por histidina con un pK_a comprendido entre 7 y 8; además, los residuos de valina del extremo amino terminal también tienen un pK próximo a 7,8. En conjunto, podemos indicar que la oxihemoglobina (HbO_2) actúa como un ácido más fuerte que la hemoglobina desoxigenada (Hb), puesto que su pK_a es menor, siendo ambas capaces de captar H^+ tal como podemos apreciar a continuación:

$$\mathbf{HbO_2^- + H^+ \longleftrightarrow HbO_2H \ (pK_a = 6,7)}$$

$$\mathbf{Hb^- + H^+ \longleftrightarrow HbH \ (pK_a = 7,9)}$$

Todo ello hace que la hemoglobina tenga una gran eficiencia amortiguadora y más aún al ser una proteína muy abundante en la sangre (aproximadamente el 15 % del total de proteína), por lo que tiene un papel relativamente significativo en el equilibrio ácido-base.

REGULACIÓN RESPIRATORIA

La regulación respiratoria, ejercida por parte de los pulmones mediante la eliminación de CO_2 del fluido extracelular, constituye el segundo gran mecanismo de defensa frente al desequilibrio ácido-base. La regulación respiratoria es un mecanismo rápido y relativamente duradero (actúa en minutos y dura horas), siendo capaz de neutralizar entre el 50-75 % de los cambios de pH en el organismo. No obstante, es necesario aclarar que mientras el metabolismo normal de carbohidratos y lípidos generará CO_2 (al que se le denomina ácido volátil), que puede ser eliminado directamente por los pulmones, el metabolismo de proteínas producirá ácidos no volátiles (ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido láctico), que han de ser tamponados por el HCO_3^- y excretados por los riñones.

Las variaciones en la concentración plasmática de H^+, en la presión parcial de CO_2 (P_{CO2}) e incluso en la presión parcial de O_2 (P_{O2}), pueden ser detectadas por quimioceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos y en el cayado aórtico. No obstante, existe una mayor sensibilidad para la detección de variaciones en la concentración plasmática de H^+ y la P_{CO2}, que para la detección de variaciones en la P_{O2}, pues esta última debe ser menor de 60 mm Hg para provocar cambios en la ventilación. Además, las variaciones en la concentración y/o en la P_{CO2} en el líquido cefalorraquídeo (LCR) serán captadas por quimioceptores centrales que se encuentran en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo. En cualquier caso, dicha información relacionada con el pH será enviada al centro de control respiratorio, que se halla en el bulbo raquídeo y que controla los músculos implicados en la ventilación respiratoria, pudiendo así modificarse esta. Básicamente, cuando existe un incremento en la concentración de H^+ y/o CO_2 se inducirá un aumento de la ventilación alveolar (hiperventilación), con la consiguiente eliminación de CO_2, menor producción de H_2CO_3 y, con ello, reducción en la concentración de H^+. Por el contrario, si existe un descenso en la concentración de H^+ y/o CO_2, se inducirá una reducción en la ventilación (hipoventilación), con el consiguiente incremento en la concentración de CO_2, menor producción de H_2CO_3 y, con ello, aumento en la concentración de H^+.

Todo este mecanismo está regulado por un sistema de retroalimentación negativa, de forma que altas concentraciones de CO_2 inducirán la activación del centro respiratorio del bulbo raquídeo, lo que incrementará la ventilación alveolar, provocando una disminución en la P_{CO2} plasmática y, con ello, se reducirá la concentración de H^+. Sin embargo,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

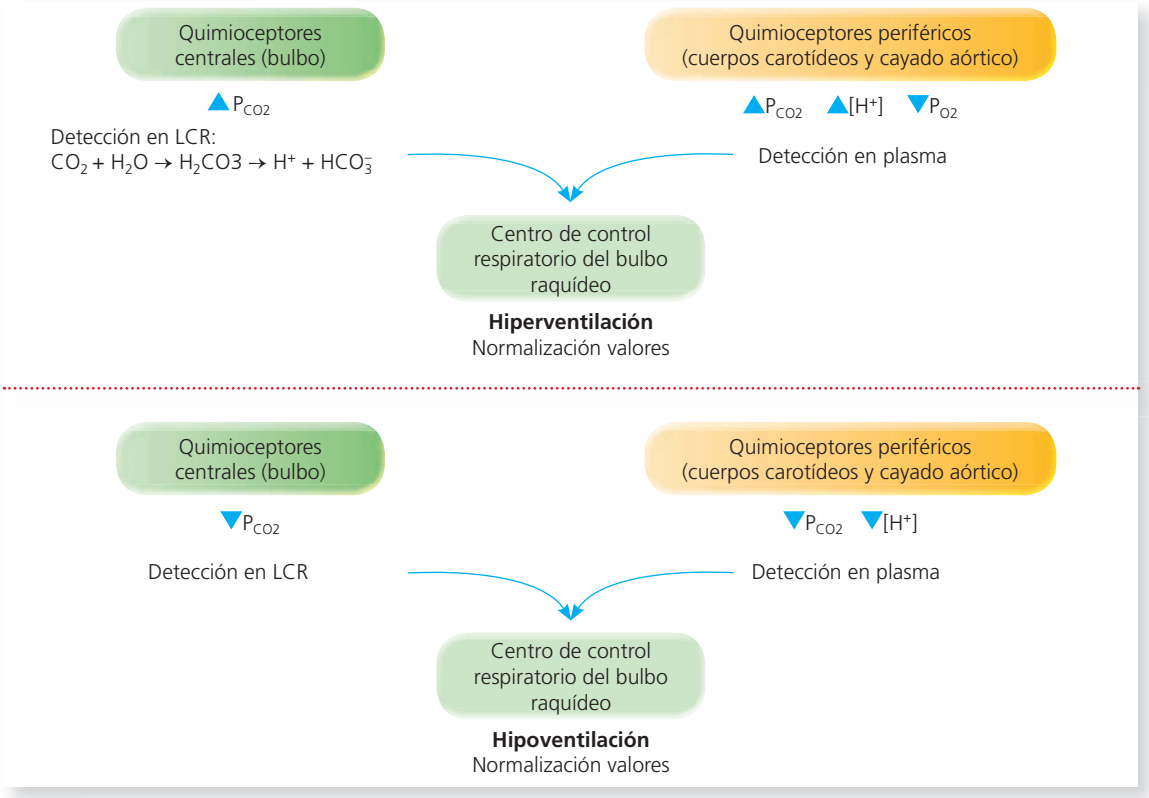


Figura 38.1 Compensación respiratoria del pH.

en las situaciones en las que la concentración de H^+ se halla por debajo de niveles fisiológicos, existirá una menor activación del centro respiratorio bulbar, reduciéndose la ventilación alveolar e incrementándose la concentración de H^+ hasta valores normales (figura 38.1).

En la figura 38.2, podemos ver en detalle cómo ocurre la eliminación respiratoria de CO_2. Así, los procesos metabólicos intracelulares dan lugar a la formación continua de CO_2 que, una vez formado, difunde desde las células hacía los fluidos intersticiales y de ahí a la sangre, la cual lo transporta hasta los pulmones. Un 7 % del CO_2 se transportará disuelto directamente en el plasma, mientras que el 93 % restante entrará a los eritrocitos. Una vez en el interior de los eritrocitos, una parte del CO_2 se unirá a la hemoglobina (23 % aproximadamente, formándose $Hb.CO_2$ o carbaminohemoglobina) y la mayoría (70 %) se transformará en H_2CO_3, en virtud de la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (AC), dando lugar a HCO_3^- (que sale al plasma mediante un intercambiador que introduce Cl^- al eritrocito, disolviéndose dicho HCO_3^- en el plasma) y a H^+, que se unen a la hemoglobina (produciéndose HHb). Una vez en los pulmones, el CO_2 disuelto en el plasma difundirá hacia los alveolos pulmonares para ser eliminado hacia el exterior. La reducción de la P_{CO2} en esta sangre permitirá que se sintetice más CO_2 en los eritrocitos, para lo que el HCO_3^- plasmático entrará de nuevo en dichas células (intercambiado por Cl^-). En el interior de los eritrocitos el HCO_3^- reaccionará con H^+ (que se liberan de la HHb) y, mediante la reacción de la AC, dará lugar a H_2O y CO_2. Finalmente, en el eritrocito este CO_2 recién sintetizado y el CO_2 que se libera de la Hb saldrá al plasma y difundirá hacía el alveolo para ser eliminado mediante la ventilación.

COMPENSACIÓN RENAL

La compensación renal representa el tercer nivel de regulación del pH, es un mecanismo más lento y duradero (duración desde varias horas a días) y presenta una gran eficacia. Como ya hemos indicado anteriormente, los tres sistemas (*buffers*, regulación respiratoria y compensación renal) funcionan de forma coordinada facilitando el equilibrio ácido-base.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

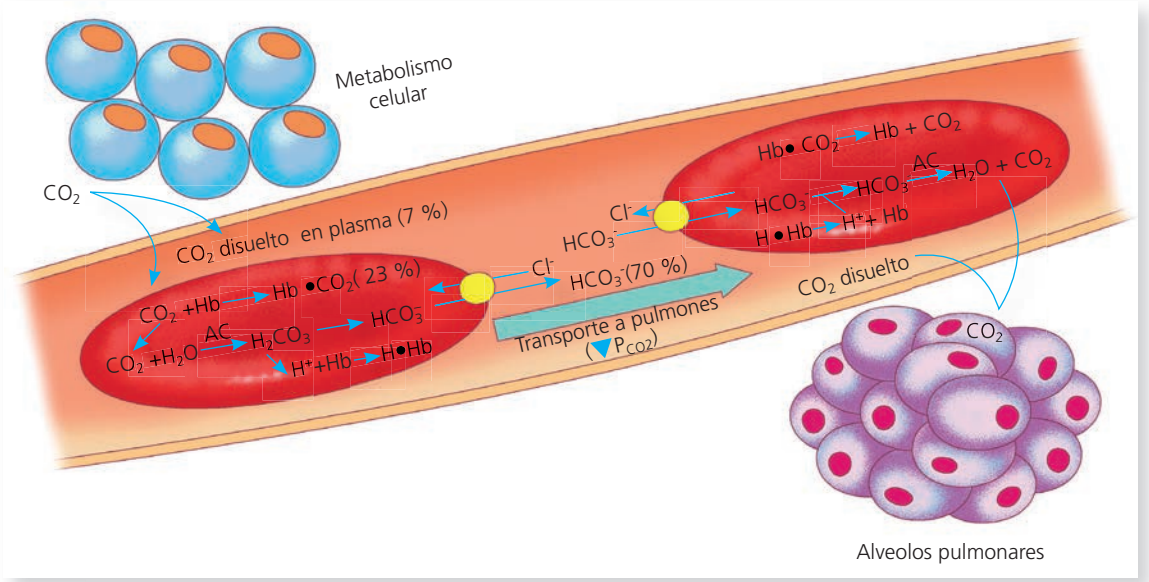


Figura 38.2 Transporte de CO_2 durante la compensación respiratoria del pH.

En la compensación renal, observaremos cómo los mecanismos de transporte a través de las células del epitelio tubular (esto es la secreción y la reabsorción de sustancias) van a permitir incrementar o reducir la excreción urinaria de moléculas relacionadas con el equilibrio ácido-base. Mediante estos mecanismos se pueden eliminar grandes cantidades de ácido o bases, e incluso se puede conservar y producir HCO_3^-.

Así, cuando existe un exceso de CO_2 en las células del epitelio tubular se inducirá un incremento en la secreción renal de NH_4 y $H_2PO_4^-$ y, además, aumentará la reabsorción de $NaHCO_3$. De forma muy esquemática podemos diferenciar varios pasos en la compensación renal cuando hay un exceso de CO_2 (figura 38.3):

1) En primer lugar, el CO_2 que se halla disuelto en la sangre pasa al fluido intersticial y entra en las células del epitelio tubular. Una vez en el interior, reacciona con H_2O y, en virtud de la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (AC), da lugar a la formación de H_2CO_3 que se ionizará formando H^+ por un lado y HCO_3^- por otro.
2) Los H^+ que se han formado son secretados hacia la luz de los túbulos y allí pueden reaccionar con $HPO_4^=$ (que llega desde el filtrado glomerular), dando lugar a $H_2PO_4^-$, que no es permeable y se excreta a través de la orina.
3) Los H^+ secretados también pueden reaccionar con NH_3, proveniente de la desaminación oxidativa de la glutamina (u otros aminoácidos como glicina, alanina, leucina, glicina, etc.), lo que incrementará la excreción urinaria de NH_4^+ (aunque parte puede reabsorberse en la porción ancha del asa de Henle).
4) Finalmente, existirá una entrada de Na^+ desde la luz del túbulo renal hacía la célula epitelial. Dicho Na^+ se reabsorbe hacía la sangre, combinándose con HCO_3^- (procedente de la ionización de H_2CO_3), dando lugar a $NHCO_3$ que puede ser reabsorbido hacía la sangre.

Por el contrario, cuando existe un déficit de CO_2 en las células del epitelio tubular, habrá un descenso en la secreción de NH_4^+ y $H_2PO_4^-$ y existirá también una menor reabsorción de $NaHCO_3$.

Antes de finalizar con la compensación renal del pH, hemos de indicar que esta es una visión general a nivel tubular, pero podemos distinguir lo que ocurre en cada zona tubular. Así, existe un cierto grado de especialización según la zona analizada:

- En el túbulo contorneado proximal se da la reabsorción de HCO_3^-, secreción de NH_4^+ y de H^+.
- En el asa de Henle (ascendente gruesa): ocurre cierto grado de reabsorción de NH_4^+.
- En el túbulo contorneado distal: se observa reabsorción de HCO_3^- y secreción de H^+.
- Finalmente, el túbulo colector juega un papel clave en la determinación del pH final de la orina según las necesidades del organismo. Así, en esta zona se puede secretar H^+ y reabsorber HCO_3^-, produciendo la acidificación de la orina, o, por el contrario, alcalinizar la orina actuando en sentido inverso: reabsorbiendo H^+

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

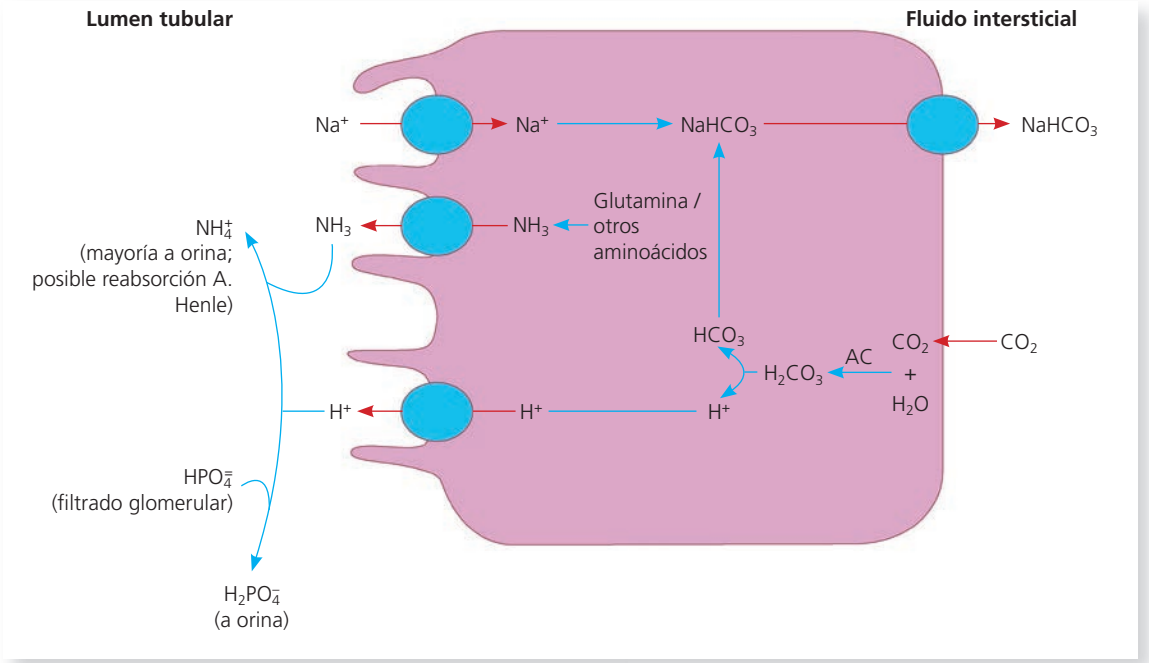


Figura 38.3 Mecanismo de compensación renal. Visión general cuando existe un incremento de CO_2 en sangre. AC: anhidrasa carbónica. Cada zona tubular está especializada en el transporte de diferentes moléculas: en el túbulo contorneado proximal, reabsorción de HCO_3^- y secreción de NH_4^+ y de H^+; en el asa de Henle (ascendente gruesa), cierto grado de reabsorción de NH_4^+; en el túbulo contorneado distal, reabsorción de HCO_3^- y secreción de H^+; en el túbulo secreción de H^+ y reabsorción de HCO_3^-, acidificando la orina o, por el contrario, reabsorción de H^+ y secreción de HCO_3^- (acoplado a entrada de Cl^- a las células epiteliales), lo que alcaliniza la orina.

y secretando HCO_3^-, siendo el transporte de este último acoplado a entrada de Cl^- al interior de las células del túbulo colector.

En los mamíferos, el riñón excreta orina a diversos pH, siendo los valores extremos entre 4,8 y 7,4, aunque en algunas especies pueden darse valores de 4,5 a 8,2. Los herbívoros suelen tener una orina más básica (alcalina, normalmente de 6-9), mientras que en los carnívoros tiende a la acidez (normalmente de 5,5-7,5). En los herbívoros sometidos a ayuno, se usarán reservas metabólicas tisulares y la orina se acidificará.

En conjunto, se puede simplificar indicando que, en condiciones normales, los riñones contribuyen al equilibrio ácido-base del organismo mediante la reabsorción del HCO_3^- filtrado y la excreción de una cantidad equivalente a la cantidad de ácidos no volátiles producidos diariamente. Este proceso global recibe el nombre de excreción neta de ácidos (NAE), que puede calcularse utilizando diversas expresiones, entre ellas la siguiente:

NAE = (excreción urinaria de NH_4^+) + + (excreción urinaria de acidez titulable) – – (excreción urinaria de HCO_3^-)

Expresión equivalente a la siguiente:

$$\mathbf{NAE = (UNH_4^+ \cdot V) + (U_{AT} \cdot V) - (UHCO_3^- \cdot V)}$$

Dónde: V representa el flujo de orina, U_{NH4}^+ es la concentración urinaria de NH_4^+, U_{AT} es la acidez titulable (la concentración del conjunto de amortiguadores/*buffers* presentes en la orina como fosfatos y creatinina) y $UHCO_3^-$ la concentración urinaria de HCO_3^-.

ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Diversas patologías o situaciones fisiopatológicas pueden inducir situaciones de acidosis (reducción del pH plasmático) o alcalosis (incremento de dicho pH plasmático). En la mayoría de las especies se considera acidosis cuando el pH plasmático se sitúa por debajo de 7,35 y alcalosis cuando el pH se encuentra por encima de 7,45.

Vamos a diferenciar situaciones en las que se producen modificaciones en la P_{CO2} (acidosis o alcalosis respiratoria) y otras en las que se modifica la concentración plasmática de HCO_3^- (acidosis o

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

alcalosis metabólica). En estas situaciones, el organismo tratará de normalizar dichas alteraciones del equilibrio ácido-base mediante mecanismos de compensación. Cuando se logran recuperar los valores fisiológicos de pH se habla de compensación completa, sin embargo cuando esto no se consigue totalmente la compensación será parcial.

A continuación se recogen las principales características de los desórdenes primarios en el equilibrio ácido-base, tales como las acidosis y alcalosis tanto respiratorias como metabólicas:

- Acidosis respiratoria (incremento de la P_{CO2}, generalmente en la mayoría de las especies por encima de 45 mmHg).
  - Causa: hipoventilación alveolar, neumopatías, obstrucción de las vías aéreas, depresión de los centros nerviosos de control respiratorio, lesión de la denominada bomba respiratoria (fracturas en costillas o distensión abdominal).
  - Compensación: excreción renal de H^+ e incremento en la producción de HCO_3^- en las células del epitelio tubular y amortiguación de H^+ por la hemoglobina.
- Alcalosis respiratoria (disminución de la P_{CO2}, generalmente en la mayoría de las especies por debajo de 35 mmHg).
  - Causa: hiperventilación alveolar, mal de altura, encefalitis, exceso de anestesia (que puede inducir un uso excesivo del respirador y con ello hiperventilación).
  - Compensación: excreción renal de HCO_3^-.
- Acidosis metabólica (disminución de la concentración de HCO_3^-, generalmente en la mayoría de las especies por debajo de 18 mEq/L).
  - Causa: insuficiencia renal, diabetes, colapso cardiovascular, diarreas e ingestión de ácidos o sales ácidas, e incluso acumulación de ácido láctico (y por ello incremento en el consumo de HCO_3^-), como la que puede ocurrir en algunas patologías o tras la realización de ejercicio físico en caballos.
  - Compensación: hiperventilación (eliminación de CO_2), excreción renal de NH_4Cl y de Na_2HCO_4.
- Alcalosis metabólica (incremento de la concentración de HCO_3^-, generalmente en la mayoría de las especies por encima de 24 mEq/L).
  - Causa: vómitos, aspiración gástrica e ingestión de bases o sales básicas.
  - Compensación: hipoventilación alveolar (con lo que existirá una mayor retención de CO_2), excreción renal de HCO_3^-.

Para el análisis de las acidosis y alcalosis respiratorias y metabólicas podemos recurrir a la medición de varios parámetros, tales como: P_{CO2}, concentración de CO_2 y pH. Todos ellos pueden relacionarse a través de los denominados nomogramas ácido-base, que pueden llegar a facilitar el diagnóstico de estas patologías (figura 38.4).

En muchos casos, dichas patologías aparecen conjuntamente dándose varios tipos de alcalosis o acidosis al mismo tiempo en un paciente. Entre estas alteraciones mixtas podemos destacar:

- Alcalosis respiratoria junto con alcalosis metabólica: en sujetos gestantes y tras vómitos abundantes.
- Acidosis metabólica y acidosis respiratoria: tras intoxicación por salicilatos y con insuficiencia hepática.
- Acidosis metabólica y alcalosis metabólica: en algunas situaciones de acidosis láctica, insuficiencia renal o tras vómitos copiosos.
- Acidosis mixtas: se diagnostican cuando existe una baja concentración de bicarbonato, junto con un descenso en el denominado anión GAP.

ANIÓN GAP Y DIFERENCIA DE IONES FUERTES

Desde hace tiempo, en clínica se observó cómo la ecuación de Henderson-Hasselbalch, a pesar de su utilidad, no podía explicar los cambios en el pH plasmático que ocurren en determinadas situaciones, como cuando existen concentraciones anormales de proteínas, la ingestión de $CaCl_2$ o a la administración intravenosa de grandes volúmenes de solución salina fisiológica (NaCl al 0,9 %). Es por ello que, en los últimos años, se ha recurrido al cálculo del denominado anión GAP y de la diferencia de iones fuertes, con objeto de mejorar el conocimiento de la regulación del equilibrio ácido-base y el diagnóstico de patologías relacionadas.

Anión GAP

Según el principio de electroneutralidad de los fluidos corporales, debe existir un equilibrio entre la concentración de cationes y de aniones. Sin embargo, al realizar análisis rutinarios en plasma, suero u orina se observa la existencia del denominado anión GAP, o brecha aniónica, que muestra una diferencia entre los cationes y aniones. Dicha diferencia o anión GAP es debida a la presencia de los aniones que normalmente no son medidos de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

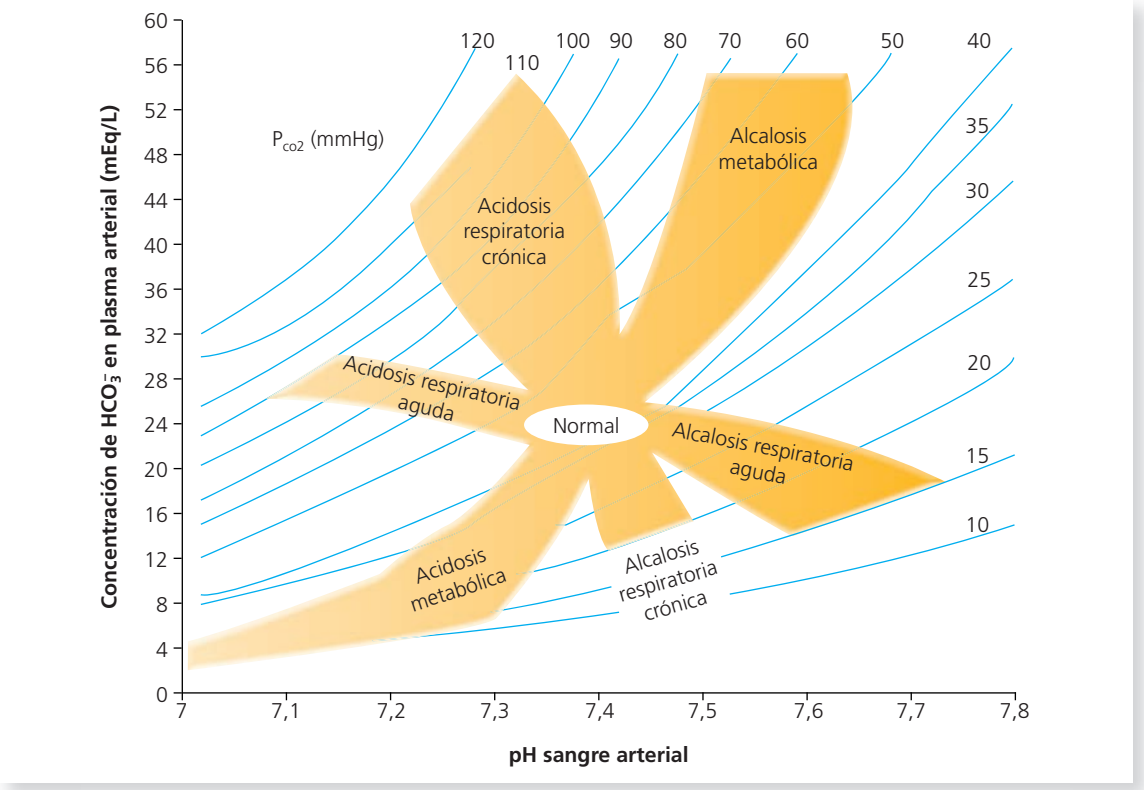


Figura 38.4 Nomograma ácido-base. Conociendo la concentración plasmática de HCO_3^-, el pH de la sangre arterial y la P_{CO2} es posible determinar, con un límite de confianza del 95 %, la existencia de acidosis/alcalosis respiratoria y metabólica. En las zonas fuera del perfil amarillo se puede sospechar la existencia de un trastorno ácido-básico mixto.

forma rutinaria, principalmente proteínas (como la albúmina), sulfatos y fosfatos provenientes del metabolismo tisular, lactato o cetoácidos originados por el catabolismo incompleto de carbohidratos y ácidos grasos. La determinación del anión GAP nos va a permitir conocer la situación fisiopatológica de un animal e identificar si existen modificaciones en el equilibrio ácido-base y en el conjunto de los iones.

Para el cálculo del anión GAP hemos de conocer las concentraciones (en mEq/L o en mmol/L) de los cationes Na^+ y K^+, y de los aniones Cl^- y de HCO_3^-. Básicamente, podemos calcular su magnitud utilizando la siguiente expresión:

$$\textbf{Anión GAP} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

En algunas ocasiones, dada la baja concentración que suele alcanzar el K^+ en los fluidos extracelulares, en la práctica clínica podemos simplificar el cálculo del anión GAP prescindiendo de dicho catión:

$$\textbf{Anión GAP} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

En humanos se considera normal un anión GAP en plasma de 10-20 mEq/L (incluyendo la $[K^+]$) y de 8-16 mEq/L (cuando no se incluye la $[K^+]$). En perros el valor normal del anión GAP es de 12-24 mEq/L, mientras que en gatos oscila entre 13 y 27 mEq/L (en ambos casos incluyendo la $[K^+]$).

En individuos sanos el anión GAP es consecuencia de la carga neta de las proteínas; por lo que, desde el punto de vista clínico, sería además interesante conocer la concentración plasmática de albúmina.

El anión GAP puede ayudar al diagnóstico de patologías relacionadas con modificaciones en el equilibrio ácido-base. Brevemente podemos indicar que:

- Un valor normal del anión GAP en pacientes con acidosis metabólica puede sugerir la presencia de una acidosis relacionada con hipercloremia. Las causas pueden ser varias, como pérdidas gastrointestinales de HCO_3^- (por diarreas, fístulas intestinales o pancreáticas biliares, ureteroenterostomía, colestiramina, etc.), administración de moléculas ácidas (cloruro de amonio, clorhidrato de arginina o lisina, etc.) o por pérdidas renales

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(acidosis tubulares, administración de diuréticos como acetazolamida, etc.).

- La disminución del anión GAP suele asociarse con la existencia de hipoalbuminemia; así, por cada 1 g/dL de disminución de albúmina existirá, por término medio, una reducción de aproximadamente 4,1 mEq/L. Además, la intoxicación con bromuro también induce una disminución del valor del anión GAP, debido a que, en la mayoría de los análisis clínicos por sus limitaciones, el bromuro es medido como cloro.
- El incremento del valor del anión GAP durante acidosis metabólica puede ser indicativo de la presencia de algún anión no medido en el fluido extracelular. Otras causas del incremento del anión GAP puede ser la cetoacidosis (tanto diabética como por ayuno prolongado, que inducirán la formación de cetonas), acidosis láctica (incremento en la síntesis de lactato por hipoxia o shock celular, nutrición parenteral o por presencia de algunas leucemias o tumores sólidos), la uremia (por la presencia de uratos o sulfatos) o la intoxicación con etilenglicol, paraldehído, salicilatos o metanol.

Diferencia de iones fuertes

Existen otras aproximaciones interesantes para el estudio y análisis del equilibrio ácido-base. Así, la denominada aproximación de Stewart o aproximación físico-química indica que el equilibrio ácido-base viene determinado por tres variables independientes, como son la concentración total de ácidos débiles (A_{TOT}), la P_{CO2} y la diferencia de iones fuertes o SID (del inglés *Strong Ion Difference*).

Para el cálculo del SID se tiene en cuenta la capacidad de los iones para disociarse en soluciones acuosas; así, diferenciamos iones fuertes (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} y Cl^-) e iones débiles (HCO_3^-, albúmina o fosfatos), considerándose también fuertes a otros que están casi completamente disociados (como ocurre con el lactato). Tal como ya hemos indicado anteriormente, según el principio de electroneutralidad de los fluidos corporales debe existir un equilibrio entre la concentración de cationes y de aniones; de este modo, en una solución salina ideal, conteniendo solamente H_2O y NaCl, existirá un equilibrio entre los cationes fuertes (Na^+) y los aniones fuertes (Cl^-), siendo la diferencia igual a cero. No obstante, en el plasma de los animales se observa una mayor presencia de cationes fuertes (mayoritariamente Na^+) que de aniones fuertes (principalmente Cl^-). En la práctica, es posible conocer la SID aplicando la siguiente expresión:

$$\mathbf{SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [lactato])}$$

La SID así calculada suele denominarse SID aparente (SIDa), puesto que se entiende que pueden estar también presentes algunos otros iones no medidos (a los que se les suele denominar de forma abreviada XA^-). La SIDa en humanos sanos se sitúa entre 40 y 42 mmol/L, mientras que en perros sanos está entre 34 y 45 mmol/L.

Dado que la SID tiene un importante efecto en la disociación del H_2O, también lo tiene sobre la concentración de H^+. De esta manera, cuanto más positivo sea el valor de la SID, menor será la concentración de H^+ (ion débil), y así aumentará el pH a fin de mantener lo más posible la electroneutralidad.

Debido a que, según el principio de electroneutralidad, el plasma no debe tener carga, la carga negativa necesaria para equilibrar la SID provendrá mayoritariamente del CO_2 y de los ácidos débiles, y en bastante menor medida del OH^- (de forma que, a pH fisiológico, la contribución del OH^- es insignificante y puede ser ignorada). La concentración total de ácidos débiles (mayoritariamente albúmina y fosfatos) se suele considerar en conjunto (denominándose en forma abreviada A_{TOT}). Para el mantenimiento de la electroneutralidad del plasma la SID debe ser igual a la suma de la concentración de HCO_3^-, albúmina y los fosfatos inorgánicos (Pi^-), resultando entonces la siguiente expresión:

$$\mathbf{SID = [HCO_3^-] + [albúmina] + [Pi^-]}$$

Dadas las limitaciones de las analíticas que normalmente se hacen en clínica, se denomina SID efectiva (SIDe) al conjunto de aniones mesurables que contribuyen a las cargas negativas. Además, se denomina SIG (de las siglas en inglés *Strong Ion Gap*) a la diferencia entre la SIDe y la SIDa, cuyo valor, por ejemplo, se sitúa en perros sanos entre –5,4 y –5 mmol/L.

Desde el punto de vista fisiológico, en condiciones en las que la concentración de proteínas y de Pi^- se encuentren en rangos normales, el equilibrio ácido-base vendrá principalmente determinado por cambios en P_{CO2} (mediante la regulación respiratoria) y modificaciones de la SID. No obstante, es importante remarcar que, dado que el riñón solo puede excretar pequeñas cantidades de iones fuertes por minuto, se requieren varios minutos u horas para modificar significativamente la SID. Por ejemplo, en la mayoría de las alcalosis metabólicas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que cursan con una reducción en la concentración plasmática de Cl^- (tal como ocurre cuando existe un gran pérdida de sudor en un caballo durante un ejercicio de resistencia o por el desplazamiento del abomaso en la vaca captando Cl^- hacia el mismo), se observará una reducción del SID que podrá ser corregida mediante un incremento en la concentración de NaCl o KCl, con objeto de normalizar la SID y recuperar los valores normales de HCO_3^- y de pH.

BIBLIOGRAFÍA

- Berend, K.; De Vries, A.P. y Gans, R.O. "Physiological approach to assessment of acid-base disturbances". *The New England Journal of Medicine.* 2014; 371:1434-1445.
- Constable, P.D. "Acid-base assessment. When and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory". *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice.* 2014; 30:295-316.
- Dibartola, S.P. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 2012. Elsevier Saunders. St. Louis.
- Monning, A.A. "Practical acid-base in veterinary patients". *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 2013; 43:1273-1286.
- Seifter, J.L. "Integration of acid–base and electrolyte disorders". *The New England Journal of Medicine.* 2014; 371:1821-1831.
- Taal, M.W.; Chertow, G.M.; Marsden, P.A.; Skorecki, K.; Yu, A.S.L. y Brenner, B.A. *Brenner and Rector's The Kidney*. 2012. Elsevier Saunders. Filadelfia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 39

Fisiología de las vías urinarias

Medardo V. Hernández Rodríguez

Contenidos:

- **Estructura del tracto urinario.**
- **Marcapasos renal.**
- **Uréter.**
- **Vejiga urinaria.**
- **Uretra.**
- **Regulación nerviosa del llenado y vaciado (micción) de la vejiga urinaria.**
- **Urotelio y suburotelio.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El almacenamiento y la eliminación periódica de orina son regulados por el sistema nervioso (cerebro, médula espinal y ganglios periféricos), que coordina la actividad recíproca de dos unidades funcionales en el tracto urinario inferior: (1) un reservorio (la vejiga urinaria) y (2) una región de salida (el cuello vesical y la uretra proximal, así como la musculatura estriada del denominado *esfínter uretral externo* o *rabdoesfínter*). La regulación de la vejiga urinaria y la uretra es dependiente de tres grupos de nervios periféricos: simpáticos, parasimpáticos y somáticos, con sus correspondientes vías aferentes y eferentes.

ESTRUCTURA DEL TRACTO URINARIO

El tracto urinario de los mamíferos está integrado por dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra (figura 39.1). Los riñones constituyen una pareja de órganos simétricos dispuestos junto a la pared dorsal de la cavidad abdominal a ambos lados de la región dorsolumbar del raquis, aproximadamente entre la 1ª y 2ª vértebras torácicas y la 2ª y 3ª vértebras lumbares, donde el riñón derecho se encuentra en un plano inferior al izquierdo, debido a la presencia del hígado. Ambos riñones tienen forma de judía, con dos caras (dorsal y ventral), un borde externo convexo, un borde interno (cóncavo en su centro) y dos polos redondeados (anterior y posterior). En el centro de la parte cóncava se encuentra el hilio, por donde entran los vasos renales, linfáticos y los nervios, y el uréter abandona el riñón.

Los uréteres son dos conductos estrechos que drenan la orina desde los riñones a la vejiga. La porción abdominal de cada uréter emerge ventralmente del hilio renal y se curva caudal y medialmente hacia la parte lateral de la vena cava caudal (lado derecho) o de la arteria aorta (lado izquierdo). Ambos uréteres discurren caudalmente en el tejido subperitoneal, sobre la superficie del psoas mayor; cruzan los vasos iliacos externos y entran en la cavidad pelviana, donde se disponen medialmente y perforan la pared dorsal de la vejiga formando un ángulo agudo cerca del cuello vesical. Morfológicamente, el uréter presenta transversalmente tres capas:

1) **Túnica mucosa.** Formada por un epitelio de tipo transicional, constituido por cinco o seis capas de células mucinosas y una lámina propia. La mucosa del uréter está dispuesta en pliegues longitudinales que dan al interior un aspecto estrellado o festoneado.

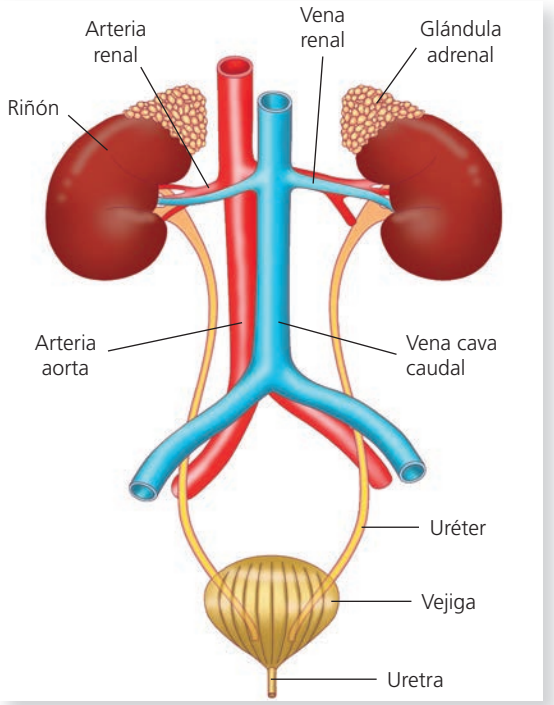


Figura 39.1 Estructura del tracto urinario.

2) **Túnica muscular.** Integrada por un estrato longitudinal interno, uno circular medio y uno longitudinal externo. Las capas de músculo liso están infiltradas por el tejido conectivo de la lámina propia y la adventicia. La porción distal del uréter al penetrar en la vejiga, a través de su capa muscular, adquiere una dirección oblicua a la pared vesical, dando lugar a los segmentos ureterales yuxtavesical, intramural y submucoso.
3) **Túnica serosa.** El revestimiento externo del uréter está formado por fibras colágenas y elásticas dispuestas laxamente junto a cantidades variables de tejido adiposo alrededor de la periferia, que contiene los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas destinadas al uréter.

La vascularización e inervación ureterales son irregulares y se realizan esencialmente a tres niveles. Así, el uréter proximal está irrigado por la arteria ureteral, rama de la arteria renal, y por las ramas de las arterias capsulares. El uréter medio está vascularizado por numerosas ramas provenientes de la arteria aorta, de las arterias iliacas y de la arteria genital. Finalmente, el uréter distal es el segmento más vascularizado por ramas procedentes de las arterias vesicales superior e inferior y, en el caso de las hembras, de la arteria uterina. En lo referente a la inervación ureteral, esta es llevada a cabo por medio de nervios proximales, medios y distales que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

derivan de los plexos renal, aórtico, hipogástrico anterior y pelviano. Los nervios responsables de los segmentos proximal, medio y distal lo hacen mediante los plexos hipogástricos superior, inferior y vesical.

MARCAPASOS RENAL

El peristaltismo ureteral es un factor primordial para el transporte de orina desde el riñón a la vejiga, el cual, es el resultado de la actividad eléctrica generada en un marcapasos localizado en la pelvis renal. La denominada unión ureteropélvica o pieloureteral coordina la actividad del marcapasos intrarrenal, la contracción de la pelvis renal y el peristaltismo ureteral, de forma que la frecuencia de las contracciones en los tramos anteriores es superior a la de los segmentos posteriores, pero las contracciones ureterales se efectúan a mayor presión que las piélicas. Por ello, la principal función de la unión pieloureteral sería, mediante su cierre, proteger al riñón de la elevada presión retrógrada ureteral, actuando como un verdadero controlador de progresión de las ondas de presión y permitiendo bien el bloqueo de las contracciones generadas a nivel de los cálices renales o su paso hasta el uréter para convertirse en verdaderas ondas propulsoras de orina. La existencia de una presión intrapiélica baja es esencial para asegurar una función renal normal. En áreas con presión oclusiva se logra mediante la actividad de propulsión muscular; sin embargo, el peristaltismo piélico no es oclusivo, por lo que su presión depende no solo del bombeo peristáltico sino también de una resistencia baja de salida del flujo en la unión. Así, en la unión pieloureteral debe prevalecer una resistencia pasiva baja para asegurar el flujo de orina, cuyo transporte desde la pelvis renal al uréter es dependiente del establecimiento de un gradiente de presiones y que, únicamente, se produce en la fase activa del peristaltismo durante el desarrollo de las ondas de presión piélicas.

El músculo liso ureteral presenta cambios de potencial de membrana lentos y pequeños, acompañados de modificaciones en la tensión muscular que se propagan rítmicamente y que se han relacionado con la función marcapasos y con los potenciales en espiga junto a las contracciones regulares. La teoría del estímulo mecánico sugiere que el aumento de la tensión ureteral es un estímulo adecuado para iniciar la contracción, existiendo, por tanto, una relación entre el grado de tensión y el potencial de membrana de la célula muscular. La propagación de la onda peristáltica ureteral requiere el acoplamiento excitación-contracción de forma continuada de la musculatura lisa ureteral. La actividad regular en el uréter se debe, por tanto, a potenciales en espiga provenientes de un marcapasos intrarrenal y propagados a lo largo del uréter, cuando este ha sido excitado por una adecuada distensión. Se han identificado dos poblaciones de células musculares lisas (típicas y atípicas) y una población de células intersticiales de Cajal (CICs).

Las células musculares lisas atípicas, localizadas en la pelvis renal, son las verdaderas células marcapasos. Estos potenciales marcapasos son transmitidos distalmente a través de uniones gap a las células musculares típicas próximas y a las células CICs, para favorecer la descarga de los potenciales de acción y desarrollar así actividad eléctrica espontánea. La frecuencia de la descarga de estos potenciales de acción y, por tanto, la existencia de contracciones musculares espontáneas, disminuye a medida que se aleja del fórnix renal, por lo que el mantenimiento de la peristalsis ureteral se debe a la activación de las aferentes primarias sensibles a la capsaicina (APSC) y consecuente liberación de taquicininas y prostaglandinas desde el urotelio.

URÉTER

La densidad de inervación del sistema nervioso autónomo aumenta progresivamente desde la pelvis renal hacia la vejiga, por lo que los segmentos ureterales distales son los que presentan una mayor presencia de fibras nerviosas, lo cual está en consonancia con una mayor regulación nerviosa a este nivel. Las contracciones del músculo liso del tracto pieloureteral son más frecuentes pero menos potentes en las zonas proximales, incrementándose la potencia y reduciéndose la frecuencia al alejarse del parénquima renal. Los registros de presión ureteral *in vivo* en diversas especies revelan que el volumen de producción de orina afecta a la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas ureterales. Así, el aumento del volumen de orina suele coincidir con el aumento de la frecuencia, la intensidad y la duración de las contracciones. Si el flujo es normal, cuando se llena la pelvis se produce un aumento de la presión, que empuja el bolo de orina al uréter, este se desplaza mediante ondas que coaptan completamente las paredes ureterales hasta la unión ureterovesical, que es una válvula unidireccional. Cuando el flujo aumenta excesivamente, las paredes ureterales no coaptan y se transporta la orina mediante columna líquida provocando una función ureteral defectuosa. El flujo urinario determina el tamaño y forma del bolo urinario, el cual, a su vez, influye en la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

frecuencia y la amplitud peristática, así como en la presión basal. Estudios urodinámicos realizados en la unión uréterovesical, unidad funcional compuesta por un componente ureteral (uréter intravesical) y vesical (detrusor circundante), demuestran dos tipos de ondas de presión (rápidas y lentas). Las ondas rápidas representan la actividad peristáltica ureteral, la cual favorece el transporte del bolo de orina a través del uréter y su vaciado a la vejiga urinaria, mientras que las ondas lentas, debido a la influencia del detrusor, impiden el reflujo vesicoureteral, una vez evacuado el bolo de orina a la vejiga. El transporte de orina a través del uréter y su descarga a la vejiga son controlados por la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores en el uréter intravesical. Entre los primeros cabe reseñar la noradrenalina (NA), la acetilcolina (ACh), la histamina, la serotonina (5-HT) y péptidos como las taquicininas y la bradicinina (BK). Entre los mediadores inhibidores destacan el óxido nítrico (NO), el sulfuro de hidrógeno (H_2S) y la adenosina que, junto con péptidos como el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria 38 (PACAP 38) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), participan en la relajación ureteral, favoreciendo así la progresión del bolo de orina a través del uréter y su descarga a la vejiga urinaria.

VEJIGA URINARIA

La vejiga forma parte del tracto urinario inferior junto con la uretra y el músculo estriado periuretral, así como por la próstata en el macho, los cuales constituyen una unidad anatómica y funcional, cuya integridad y correcto funcionamiento son imprescindibles para una correcta continencia y micción. La vejiga es un saco músculo-membranoso destinado a recoger la orina procedente de los riñones a través de los uréteres, la almacena y la elimina al exterior por la uretra durante la fase de vaciado vesical. Está situada en la excavación pélvica, inmediatamente por detrás del pubis, en el plano medio de la región del hipogastrio, que limita dorsalmente con el recto y con la parte superior de la próstata y las vesículas seminales en los machos y con la vagina en las hembras. Está recubierta por el peritoneo parietal que la separa de la cavidad abdominal y, por debajo, limita con la parte inferior de la próstata en los machos y con la musculatura perineal en las hembras.

La vejiga se divide en dos partes: el cuerpo y la base. El cuerpo vesical es la porción superior y más amplia de la vejiga, que aumenta considerablemente de volumen cuando está llena de orina. La capa muscular de la vejiga corresponde al músculo detrusor, cuya contracción es esencial para garantizar el vaciado completo de la vejiga. La base comprende el cuarto inferior de la vejiga, se encuentra localizada caudalmente al cuerpo y en ella desembocan los uréteres. La base se estrecha constituyendo el cuello vesical y se continúa inmediatamente con la uretra proximal. El conjunto de los dos orificios ureterales superiores y otro orificio inferior y caudal presenta una forma de triángulo invertido, motivo por lo que esta zona recibe el nombre de trígono vesical (figura 39.2).

La irrigación de la vejiga se lleva a cabo a través de arterias que provienen de la arteria iliaca interna, mientras que las venas drenan en un plexo venoso pélvico que recubre el espacio prevesical en su cara posteroinferior y que finaliza en la vena hipogástrica. La inervación vesical procede del plexo hipogástrico, que contiene fibras nerviosas del sistema nervioso simpático, y del plexo presacro, que contiene fibras nerviosas del sistema nervioso parasimpático. La pared de la vejiga está revestida por tres capas: capa externa o serosa, capa media o muscular y capa interna o mucosa. La capa serosa corresponde al peritoneo parietal que recubre la vejiga en su cara anterosuperior y que está integrada principalmente por tejido conjuntivo. La capa muscular está formada por músculo liso dispuesto en tres capas: una externa o superficial, una

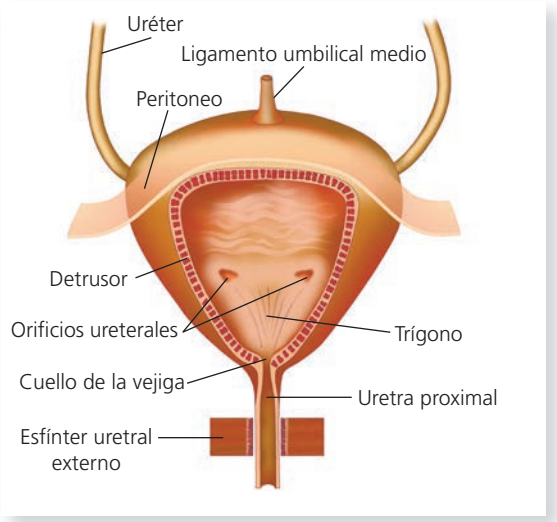


Figura 39.2 Estructura de la vejiga urinaria integrada por el músculo detrusor y los meatos ureterales que definen el trígono. En la región de salida de orina, la musculatura lisa del cuello vesical y de la uretra proximal constituyen el denominado esfínter uretral interno. En la porción media uretral se localiza un rodete de musculatura estriada que recubre externamente la uretra para formar el esfínter uretral externo o rabdoesfínter.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

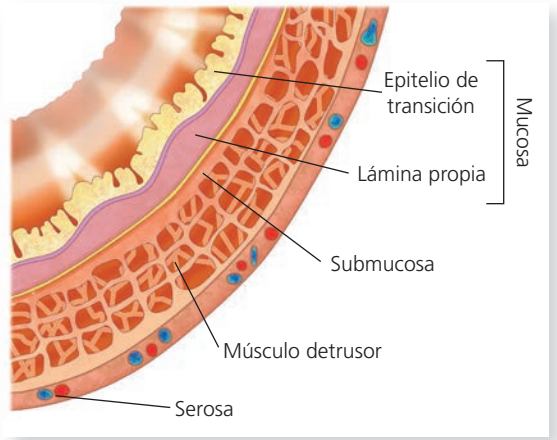


Figura 39.3 Estructura de la pared vesical integrada por las capas serosa, músculo detrusor, suburotelio y urotelio.

capa interna o profunda formada por fibras musculares longitudinales y una capa media integrada por fibras musculares circulares. La capa mucosa o urotelio, que tapiza interiormente la vejiga, está constituida por una membrana basal, una capa intermedia y un epitelio apical superficial que es un epitelio de transición estratificado de ocho capas de células *umbrellas* o en paraguas impermeables a la orina (figura 39.3).

URETRA

La uretra es el último segmento de las vías urinarias, responsable de la conducción de la orina al exterior. Su anatomía difiere en el macho y la hembra, ya que en el macho, además de su función urinaria, es responsable del transporte del semen a nivel de su porción anterior, esponjosa o peneana.

La uretra masculina se extiende desde el cuello vesical hasta la extremidad libre del pene o meato uretral, en la que se distinguen tres regiones: prostática, membranosa y esponjosa o peneana. La uretra prostática atraviesa el espesor de la próstata, de la que recibe su secreción por los conductos eyaculatorios. A continuación se dispone la porción membranosa de la uretra, la cual atraviesa el periné, donde se rodea de un anillo de fibras musculares estriadas constituyendo el denominado esfínter uretral externo o rabdoesfínter de control voluntario. La última y porción más larga de la uretra es la esponjosa o peneana, que finaliza en el glande en un orificio denominado meato urinario.

La uretra femenina, que únicamente conduce la orina al exterior, es más corta que la masculina y desemboca en la extremidad anterior de la vulva, inmediatamente por detrás del clítoris. Esto explicaría que en la clínica de pequeños animales sea más fácil obtener orina por compresión en las hembras que en los machos. La uretra está formada por una capa interna o mucosa, una media (solo en los machos) o conectiva laxa (en las hembras), y una externa o muscular lisa con fibras longitudinales y transversales, cuyo cierre es producido como consecuencia de la contracción involuntaria y voluntaria; esta última es variable según las especies, de los esfínteres uretrales interno y externo, respectivamente.

REGULACIÓN NERVIOSA DEL LLENADO Y VACIADO (MICCIÓN) DE LA VEJIGA URINARIA

El tracto urinario inferior es responsable del almacenamiento y la eliminación periódica de la orina producida en el riñón. Estas dos funciones son el resultado de una compleja interrelación en la que participan, de forma sinérgica, la pared del cuerpo de la vejiga, el cuello vesical y la uretra. La vejiga y la uretra presentan, asimismo, una inervación somática, a través del nervio pudendo, responsable de la contracción voluntaria del músculo estriado del esfínter uretral externo o rabdoesfínter y una inervación vegetativa responsable de la contractilidad involuntaria de la musculatura lisa del esfínter uretral interno.

La micción es el proceso de evacuación de la orina de la vejiga, a través de la uretra, cuando se ha alcanzado un dintel de llenado vesical. En animales adultos, dicha actividad es producida por un acto reflejo que, a través de una vía espino-bulbo-espinal, coordina la actividad del denominado centro pontino de la micción o núcleo de Barrington y de la sustancia gris periacueductal del tronco del encéfalo. En el feto y el neonato, la micción es básicamente un reflejo espinal, el cual durante el desarrollo se transforma en un reflejo bulboespinal bajo el control suprapontino. La orina que llega constantemente a la vejiga va produciendo una distensión de sus paredes, la cual se va acomodando a los volúmenes crecientes. En la pared de la vejiga se localizan los receptores de estiramiento (mecanorreceptores) que son sensibles a los aumentos de la presión y del volumen de la vejiga, los cuales son responsables de la generación de las señales aferentes del arco reflejo miccional. Estos estímulos son conducidos por los nervios pélvico e hipogástrico. A la médula espinal llegan señales activadoras e inhibidoras procedentes del tronco del encéfalo y de la corteza, siendo el centro pontino

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

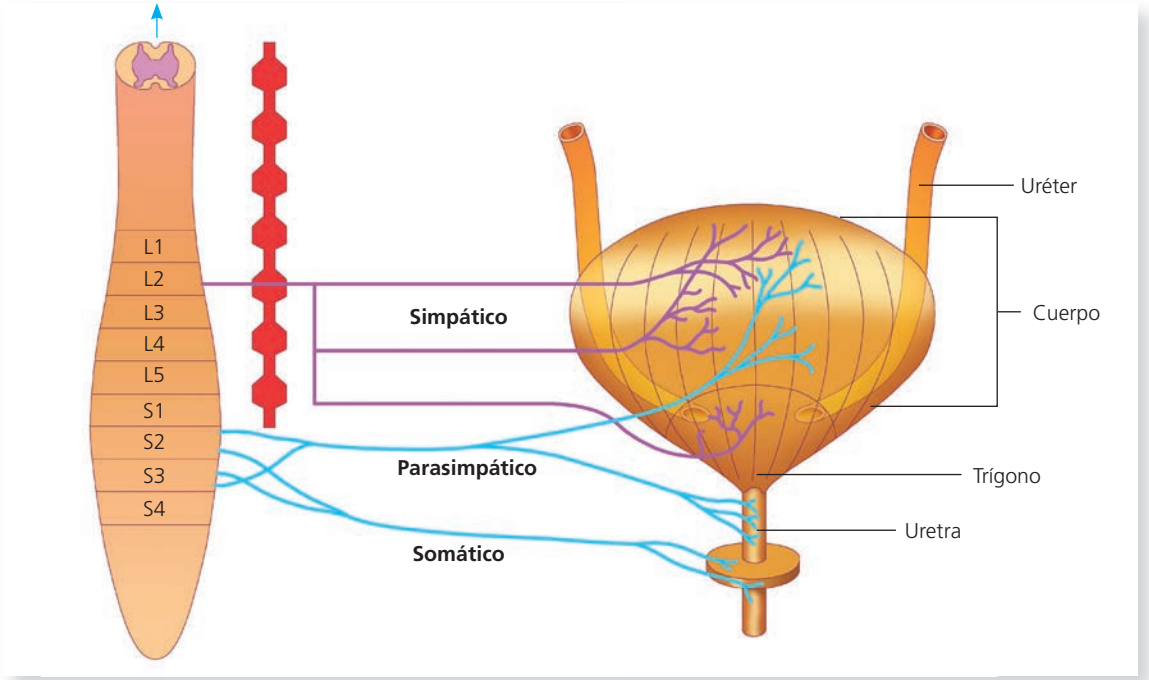


Figura 39.4 Inervación de la vejiga urinaria.

troncoencefálico el responsable de la regulación central del llenado y vaciado vesicales.

La vejiga y la uretra están inervadas por el sistema nervioso simpático y parasimpático, a través de la activación de los nervios hipogástrico y pélvico, respectivamente. Sin embargo, el esfínter uretral estriado y todo el suelo perineal están regulados somáticamente a través del nervio pudendo interno (figura 39.4). La inervación vegetativa, de naturaleza simpática y parasimpática, es responsable de la sensibilidad vesical y de la contractilidad del detrusor y del esfínter uretral interno. La inervación parasimpática se origina en las astas laterales de los segmentos medulares sacros S2-S4. Los nervios sacros guían las fibras parasimpáticas que confluyen para formar los nervios pélvicos que terminan en pequeños ganglios cerca de la pared de la vejiga, de ellos emergen fibras postganglionares. La inervación simpática se origina en las columnas intermediolaterales de los segmentos medulares toracolumbares T11-L2. Las fibras que emergen del raquis con los correspondientes nervios raquídeos se desprenden de ellos por las ramas comunicantes que van confluir en los ganglios de la cadena simpática lumbar. El nivel postganglionar se inicia con los nervios esplácnicos, que se originan en un plexo cuyos componentes proceden de dicha cadena. Los nervios esplácnicos emiten ramas que forman el plexo hipogástrico, cuyas ramas vesicales se agrupan con las de los nervios pélvicos y penetran en la vejiga.

La médula espinal recibe influencias de niveles superiores del sistema nervioso central (tronco del encéfalo, tálamo y corteza cerebral). La regulación ejercida por el sistema nervioso autónomo es modulada por centros medulares y encefálicos de forma antagónica. Así, la activación del sistema nervioso simpático favorece el llenado de la vejiga, mientras que el sistema parasimpático regula su vaciado. Las fibras parasimpáticas del nervio pélvico constituyen la principal inervación excitadora del detrusor y tienen su origen en los segmentos medulares sacros S2-S4 (Núcleo de Onuf). En el nervio pélvico discurren tanto fibras sensitivas como motoras. Las fibras nerviosas sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga, siendo dicha señal mecánica responsable del inicio de los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga. La activación del sistema nervioso parasimpático a través de la columna intermediolateral de la médula sacra libera ACh a nivel de los ganglios del plexo pélvico (efecto nicotínico), donde estimulan las fibras postganglionares que, a su vez, liberan ACh en el músculo detrusor e inducen su contracción vía activación de los receptores muscarínicos M_2 y M_3. La liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas parasimpáticas se produce conjuntamente con la adenosina 5'-trifosfato (ATP), la cual actúa como cotransmisor parasimpático responsable del inicio de la contracción de la pared vesical a través de la activación de los receptores purinérgicos $P2X_{1-3}$.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Asimismo, los nervios parasimpáticos ejercen un efecto relajante en el músculo liso del cuello de la vejiga y de la uretra proximal a través de la liberación de NO y de H_2S.

Los centros motores simpáticos estimulan la contracción del músculo liso del cuello de la vejiga y la uretra proximal y la relajación del detrusor. Las neuronas preganglionares simpáticas se localizan en la columna intermediolateral de los segmentos medulares toracolumbares T11-L2. Dichas fibras preganglionares liberan ACh, que se une a receptores nicotínicos de las neuronas postganglionares, las cuales discurren por el nervio hipogástrico liberando NA en sus terminaciones. Este neurotransmisor produce una potente relajación del detrusor vía activación de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 y una contracción del cuello vesical mediada a través de una población de receptores adrenérgicos α_1.

La inervación somática es responsable de la contracción voluntaria del músculo estriado del esfínter uretral externo. Dichas fibras se originan en las astas ventrales de los segmentos medulares sacros S2-S4, salen por las raíces ventrales y constituyen el nervio pudendo. La estimulación de dicho nervio produce la contracción del músculo estriado uretral externo, como consecuencia de la liberación de ACh y su unión con receptores nicotínicos musculares. Asimismo, existen conexiones entre los centros sacro y pudendo, lo que permite la coordinación entre ambos centros durante la micción. Los nervios hipogástrico, pélvico y pudendo llevan, además, señales sensoriales a través de aferentes que van desde la vejiga y la uretra a la médula espinal lumbosacra. Las aferentes del nervio pélvico monitorizan el volumen de la vejiga en la fase de llenado, así como la amplitud de las contracciones vesicales durante la micción. Dicha inervación sensorial está integrada por aferentes tipo III (Aδ), débilmente mielinizadas, presentes en la capa muscular y por aferentes tipo IV (C) amielínicas de localización más dispersa en el músculo y en el interior del urotelio. Las fibras C que pueden ser sensibles o insensibles a la neurotoxina sensorial, capsaicina, presentan un umbral más alto de generación de impulsos en respuesta al estiramiento de la pared vesical que las fibras Aδ. Estas últimas, además, responden principalmente a la distensión vesical, mientras que las fibras C también pueden ser activadas por varios neurotransmisores, como el ATP y las taquicininas, liberados desde el urotelio y del músculo detrusor.

Durante la fase de llenado, la vejiga actúa como un reservorio que se va acomodando al incremento de volumen de orina, debido a la elasticidad de sus fibras musculares y a su tono, sin que por ello se produzca un aumento significativo de la presión intravesical, por lo que no se percibe la sensación de llenado hasta alcanzar su capacidad máxima fisiológica. La distensión de la vejiga causada por el acúmulo de orina, constituye la primera señal mecánica, responsable del inicio del llenado vesical, la cual es transmitida en forma de impulsos nerviosos a través de las fibras nerviosas aferentes tipo III (Aδ) hasta los segmentos medulares sacros S2-S4, activando motoneuronas del nervio pudendo y la consecuente liberación de ACh y su conjugación con receptores nicotínicos, presentes en la musculatura estriada, produciendo la contracción del esfínter uretral externo, promoviendo así, la continencia urinaria. Dichas aferentes activan, simultáneamente, los centros motores simpáticos (localizados en los segmentos medulares toracolumbares T11-L2), los cuales liberan NA desde las terminaciones nerviosas del plexo hipogástrico, que provoca la relajación del músculo detrusor vía activación de receptores adrenérgicos β_2 y β_3 y la contracción de la base de la vejiga y la uretra proximal a través de la unión con la NA a receptores adrenérgicos α_1 y de endotelina-1 a receptores ET_A.

Cuando se alcanza un dintel de llenado de la vejiga urinaria, surge la sensación de llenado vesical y el deseo de micción, sensación que irá aumentando progresivamente. En especies donde existe adiestramiento, como el perro, si no es el momento adecuado para orinar, a través de la estimulación somática del nervio pudendo se origina la contracción y el cierre potente del esfínter estriado externo, aumentando la resistencia uretral evitando, en última instancia, la pérdida de orina. Asimismo, ante una situación de peligro el animal interrumpe la micción de forma voluntaria, en respuesta a señales descendentes que transcurren por fibras nerviosas procedentes de la corteza motora y que hacen sinapsis en el núcleo de Onuf, punto de partida de la inervación somática y cuya activación provoca la contracción del esfínter uretral externo y consecuente finalización del vaciado vesical.

En la primera mitad del siglo pasado, Barrington propuso un esquema básico de reflejos que controlarían la funcionalidad vesical en el gato. Así, describió siete reflejos cuyo desencadenamiento sucesivo garantizaba el vaciado completo de la vejiga urinaria. El primer reflejo corresponde al reflejo de micción, en el que la contracción de la pared vesical se produce en respuesta a la distensión vesical. Los reflejos segundo, tercero y séptimo suponen que el paso de orina por la uretra da origen a la contracción del detrusor, por medio de las fibras aferentes y eferentes del nervio pélvico y del pudendo. El cuarto reflejo se produciría por el paso de orina por la uretra y tendría una vía aferente en el nervio

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pudendo, siendo este un reflejo espinal que relajaría el músculo estriado uretral. Los reflejos quinto y sexto provocarían la relajación del esfínter externo (quinto) y del músculo liso de la uretra proximal (sexto) durante la distensión y/o la contracción de la pared vesical.

Como se ha descrito anteriormente, la distensión de la pared vesical como consecuencia del llenado de orina constituye la señal mecánica responsable del inicio de la micción. Dicho vaciado es producido por la activación motora del nervio pélvico, de naturaleza parasimpática, y la consecuente liberación de ACh y ATP, los cuales producen contracción del músculo detrusor a través de los receptores muscarínicos M_3 y M_2 y purinérgicos $P2X_{1\text{-}3,}$ respectivamente. De hecho, el ATP es el neurotransmisor responsable del inicio de la contracción de la pared vesical, mientras que la ACh continúa y finaliza dicha acción. Asimismo, el NO, cuya liberación es modulada por receptores adrenérgicos α_2 y canales de K^+ sensibles al voltaje (Kv) de localización presináptica, produce relajación del cuello de la vejiga y la uretra a través de un mecanismo dependiente de la activación de la guanilato ciclasa soluble. Se ha identificado, además, un componente inhibidor independiente de NO que representa más del 50 % de la relajación de la base de la vejiga vía activación de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y de la bomba Na^+-K^+ ATPasa. Entre los neurotransmisores inhibidores cabe destacar el ATP, la 5-HT y péptidos, como el VIP, el PACAP 38 y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), los cuales desempeñan un papel crucial en la relajación del cuello vesical. Así, el ATP produce la relajación del músculo liso del cuello de la vejiga a través de receptores purinérgicos $P2Y_1$ y A_{2A}, mientras que la 5-HT, cuyo efecto es modulado por receptores serotoninérgicos presinápticos $5\text{-}HT_{1A}$, induce la relajación vía receptores musculares $5\text{-}HT_7$ acoplados a la vía de la proteína cinasa A (PKA) sin involucrar activación de los canales de K^+ de membrana. Finalmente, el VIP y el PACAP 38 promueven relajación del cuello de la vejiga a través de los receptores $VPAC_2$, mientras que el CGRP y la ET-1 producen relajación de la base de la vejiga vía activación de receptores $CGRP_2$ y ET_B, respectivamente, acoplados a la vía de la PKA. Otros péptidos como la BK provocan un efecto dual, relajante y/o contráctil, a través de la activación de receptores de BK B_2 presentes en las terminaciones nerviosas y en el músculo liso, respectivamente. Asimismo, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 y hormonas esteroideas gonadales promueven una potente relajación de la base de la vejiga. Recientemente, se ha identificado un papel clave del H_2S como molécula gaseosa señalizadora en la neurotransmisión del cuello vesical, produciendo la relajación de la musculatura lisa a través de la activación de canales K_{ATP} y de la liberación de neuropéptidos sensoriales inhibidores como el PACAP 38 y el CGRP. Estos mediadores, en conjunto, provocan la relajación involuntaria del esfínter interno. Este hecho junto con la relajación voluntaria del esfínter estriado uretral externo promueve el vaciado completo de la vejiga urinaria. De esta manera, el proceso miccional, como un acto fisiológico automatizado, es el resultado de un complejo mecanismo de coordinación entre la vejiga y la uretra (figura 39.5).

UROTELIO Y SUBUROTELIO

El urotelio es una capa que recubre internamente gran parte de las vías urinarias, incluyendo los uréteres, la vejiga y parte de la uretra. Consta de tres capas: basal, intermedia y apical superficial. La capa superficial, donde se encuentran las denominadas células en paraguas o *umbrellas*, tiene un papel destacado en el mantenimiento de la función de barrera del urotelio. En la superficie de dichas células, las cuales se encuentran intercomunicadas por uniones estrechas encargadas de reducir el movimiento de iones y solutos, se encuentran proteínas cristalinas llamadas uroplaquinas que reducen la permeabilidad de pequeñas moléculas como la urea, el agua y los protones, así como los lípidos especializados.

El urotelio ha sido considerado una barrera física frente a la mayoría de las sustancias presentes en la orina, protegiendo así a los tejidos subyacentes. Diferentes factores locales como el pH tisular, los traumatismos mecánicos y químicos o las infecciones bacterianas pueden alterar esta función de barrera, provocando el paso de agua, urea y sustancias tóxicas a los tejidos subyacentes y a la liberación de sustancias neuroactivas desde el urotelio que dan lugar a cambios en la sensibilidad nerviosa produciendo urgencia, aumento de la frecuencia y dolor en la micción. En consecuencia, la comunicación entre las células del urotelio y el sistema nervioso tiene importantes repercusiones en la disfuncionalidad vesical. Asimismo, la pérdida de la integridad de la barrera urotelial también se relaciona con la expresión de sustancias como el factor antiproliferativo, el cual enlentece el crecimiento de las células uroteliales.

El urotelio es, además, un tejido metabólicamente muy activo que participa en la regulación del llenado y vaciado de la vejiga urinaria. La presencia de nervios sensoriales y motores en la proximidad del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

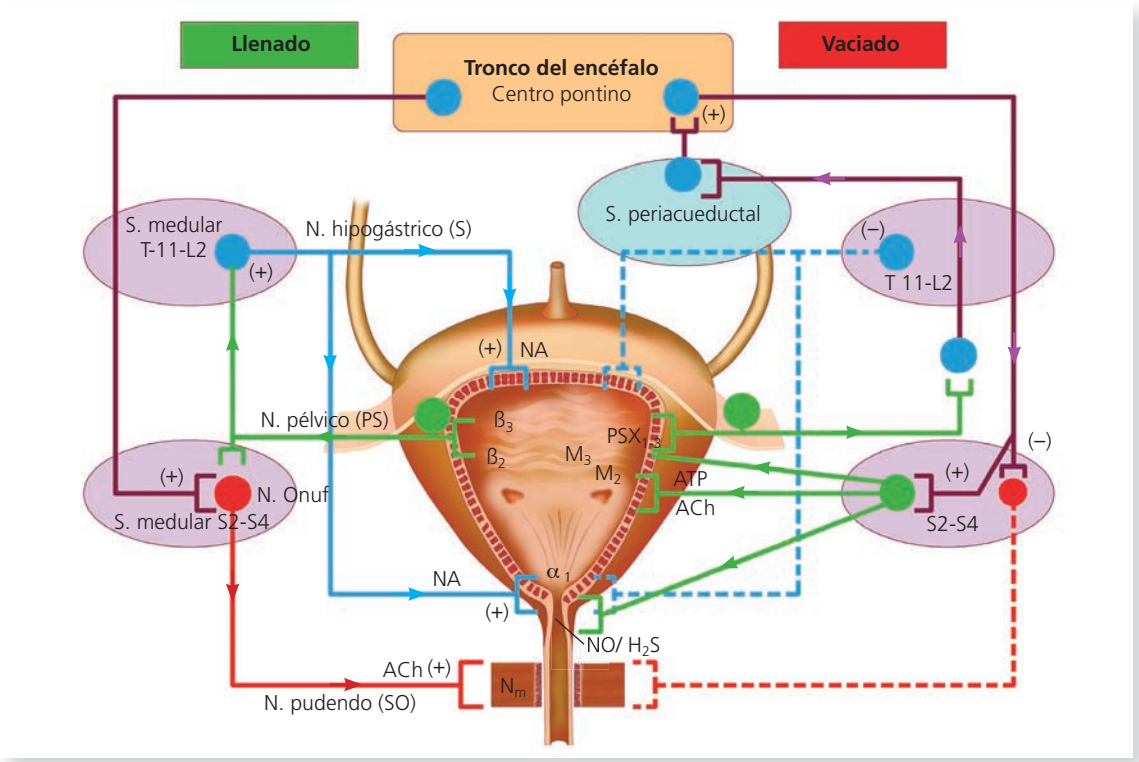


Figura 39.5 Regulación nerviosa del llenado y vaciado de la vejiga urinaria. Durante la fase de llenado, la distensión de la vejiga da lugar a la activación de la rama sensitiva del nervio pélvico, constituida por fibras nerviosas aferentes tipo III (Aδ), que provoca la activación del denominado núcleo de Onuf, localizado en segmentos medulares sacros S2-S4 y punto de partida del nervio pudendo con la consecuente liberación de ACh, produciéndose la contracción del esfínter uretral externo vía conjugación con receptores nicotínicos musculares (Nm). Dichas aferentes también estimulan la liberación de NA desde el plexo hipogástrico, produciendo relajación del detrusor vía conjugación con receptores adrenérgicos β_2 y β_3 y contracción del cuello de la vejiga y la uretra proximal, a través de receptores α_1. Una vez alcanzada la capacidad máxima fisiológica, se produce el comienzo del vaciado vesical, que se origina como consecuencia de la activación motora del nervio pélvico y la consecuente liberación de ATP y ACh que producen contracción del detrusor vía receptores purinérgicos $P2X_1$ y muscarínicos M_3 y M_2, respectivamente. Asimismo, el ATP, vía conjugación con receptores $P2Y_1$, el NO, a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble y de los canales de K^+ de membrana, y el H_2S, vía activación de los canales K_{ATP} y la liberación de neuropéptidos sensoriales desde aferentes primarias sensibles a la capsaicina, producen relajación del músculo liso del cuello de la vejiga y la uretra proximal. Finalmente, se produce una inhibición somática del nervio pudendo, favoreciendo así la relajación del esfínter estriado uretral externo. Todos estos procesos, en conjunto, ocasionan el vaciado completo de la vejiga urinaria.

urotelio pone de manifiesto la interacción entre el urotelio y los nervios. De hecho, el urotelio es una estructura altamente especializada capaz de detectar y responder a estímulos fisiológicos, mecánicos, químicos y/o térmicos y de favorecer la liberación de mediadores químicos que pueden, a su vez, modificar la excitabilidad de los nervios aferentes, sugiriendo por tanto un papel importante en las vías sensoriales del tracto urinario inferior.

La funcionalidad del urotelio es consecuencia de la existencia de una amplia variedad de receptores y canales iónicos en la membrana plasmática de la célula urotelial. Así, se ha descrito la presencia de receptores de BK, neurotrofinas, ATP, adenosina, NA, ACh, receptores activados por proteasas, canales de Na^+ epiteliales, receptores vaniloides, factor de crecimiento endotelial (VEGF), PACAP, estrógenos, endotelinas y hormona liberadora de corticotropina (CRH). La expresión de estos receptores en las membranas celulares dota a estas células de la capacidad para responder a distintos estímulos, tales como la distensión de la pared vesical durante la fase de llenado, sustancias solubles encontradas en la orina, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), o mediadores químicos, tales como la sustancia P (SP), el CGRP, el CRH, la ACh, la NA, el ATP y la adenosina liberados desde nervios, células inflamatorias y vasos sanguíneos.

Las células uroteliales son capaces de liberar transmisores y/o moduladores, como el ATP, el NO,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

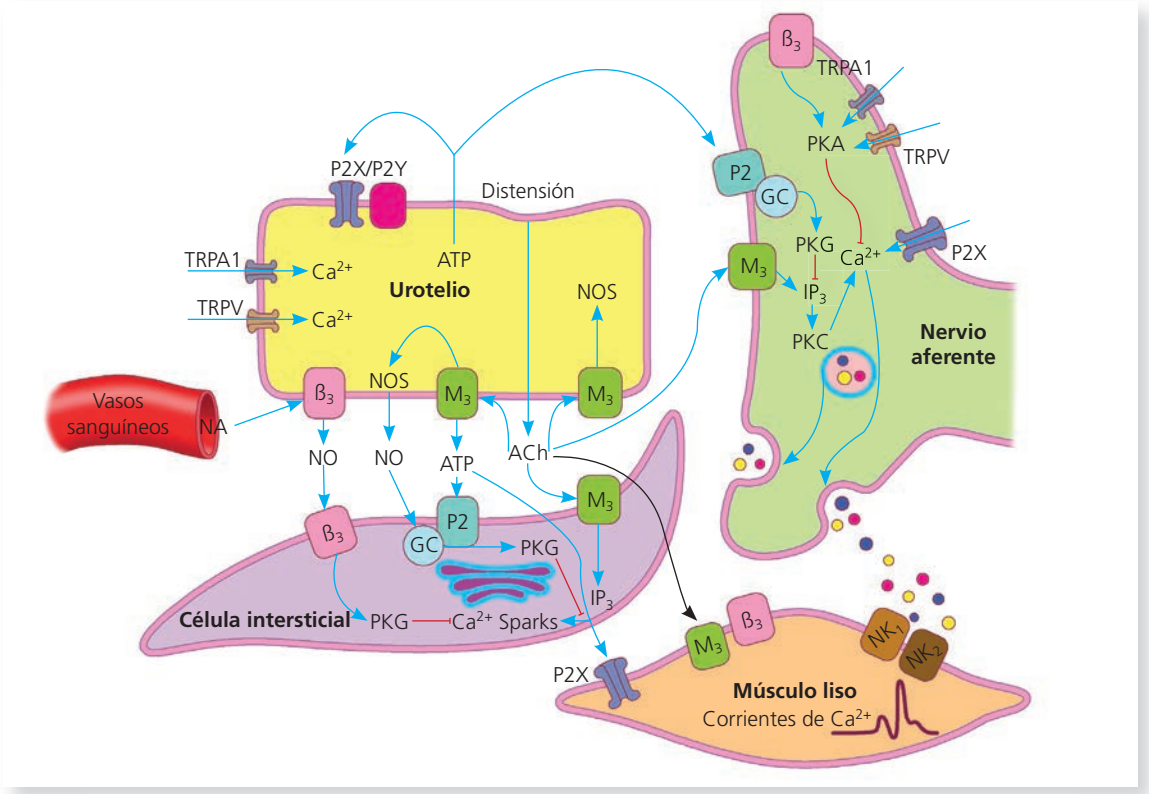


Figura 39.6 Mecanismo propuesto para el complejo integrado por urotelio-nervio-músculo implicado en la regulación de la funcionalidad de la vejiga urinaria. La distensión vesical lleva a la liberación urotelial de ATP, ACh y NO, que pueden actuar de forma autocrina, activando receptores y segundos mensajeros de la propia célula urotelial. Asimismo, estos mediadores pueden actuar de forma paracrina, activando receptores purinérgicos, colinérgicos y segundos mensajeros de células adyacentes (nervios, células intersticiales CICs y músculo liso).

la ACh, la SP y las prostaglandinas mediante un mecanismo de exocitosis similar a la liberación de los neurotransmisores. La liberación de dichos mediadores químicos sugiere que las células uroteliales poseen propiedades sensoriales y de señalización especializadas que permiten la comunicación recíproca con células vecinas, nervios y con otros tipos de células, como son las células inmunitarias, inflamatorias y miofibroblastos.

La distensión vesical induce la liberación de ATP desde el urotelio, el cual actúa de manera autocrina con células del propio urotelio y de forma paracrina con células intersticiales y nervios del tracto urinario inferior. El ATP, liberado tanto desde células de la capa apical como de la capa basal en respuesta al estiramiento, activa los receptores uroteliales $P2X_2$ y $P2X_3$ estimulando la exocitosis y promoviendo un incremento de la superficie de las células de la pared de la vejiga durante la fase de llenado. Asimismo, la presencia de uniones gap o en hendidura entre las *CICs* determina que las señales generadas en el urotelio se transmitan al músculo detrusor.

La unión del ATP a los receptores de las fibras sensoriales da lugar a una cascada de segundos mensajeros que modulan la actividad de diversos canales iónicos. Un ejemplo de dicha regulación viene representado por el hecho de que el incremento de la liberación de ATP desde el urotelio en situaciones fisiopatológicas, como en las cistitis intersticiales, provoca sensación dolorosa debido al aumento de las corrientes iónicas del receptor de canal catiónico no selectivo $TRPV_1$. Dicho canal se encuentra en las células del urotelio, en las fibras sensoriales y en *CICs* y se activa por capsaicina, calor nocivo, protones y por metabolitos lipídicos como la anandamida. En las fibras aferentes, estos canales integran y amplifican la respuesta a diferentes estímulos irritantes responsables de la inflamación y se encuentran sobreexpresados en el urotelio y en los nervios en patologías motoras vesicales como la hiperactividad del detrusor. Dichos receptores, además de transmitir la sensación dolorosa, están involucrados en el llenado de la vejiga a través de la liberación de NO.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La ACh, liberada desde el urotelio, activa los receptores muscarínicos localizados en el músculo liso y en las células uroteliales, y los receptores nicotínicos localizados en los nervios. Dichos receptores son estimulados por la ACh liberada desde el urotelio y desde nervios colinérgicos próximos a estas células uroteliales, originando un incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+} y provocando la liberación de NO, ATP y de un factor urotelial relajante del músculo liso. En el urotelio se expresan, además, los receptores adrenérgicos α y β. La activación de receptores uroteliales β_3 facilitan la liberación de mediadores como el ATP y el NO y, por tanto, pueden alterar la excitabilidad de las APSC y la sensación de llenado vesical. De la misma manera, la activación de receptores adrenérgicos α_{1D} por catecolaminas liberadas de nervios cercanos al urotelio facilita la actividad sensorial aferente y el reflejo miccional. El urotelio interacciona íntimamente con la capa suburotelial subyacente, en particular con la red celular intersticial contenida en su interior. Así, el complejo integrado por el urotelio, el suburotelio y los nervios sensoriales actúan como una unidad anatómica y funcional que, además de actuar como barrera física protectora, desempeña un papel trascendental en la funcionalidad vesical (figura 39.6).

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson, K.E. "Detrusor myocyte activity and afferent signaling". *Neurourology and Urodynamics*. 2010; 29:97-106.
- Andersson, K.E. y Arner, A. "Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology". *Physiological Reviews*. 2004; 84:935-986.
- Andersson, K.E. y Wein, A.J. "Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence". *Pharmacological Reviews*. 2004; 56:581-631.
- Birder, L. y Andersson, K.E. "Urothelial signaling". *Physiological Reviews*. 2013; 93:653-680.
- Burnstock, G. "Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease". *Purinergic Signal*. 2014; 10:103-155.
- De Groat, W.C. "Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective". *British Journal of Pharmacology*. 2006; 147 Suppl. 2:S25-S40.
- Di Benedetto, A.; Arena, S.; Nicotina, P.A.; Mucciardi, G.; Galì, A. y Magno, C. "Pacemakers in the upper urinary tract". *Neurourology and Urodynamics*. 2013; 32:349-353.
- Rivera, L. "Fisiología de las vías urinarias". En: *Fisiología Veterinaria*. 1ª Edición, 1995. Editorial Interamericana McGraw-Hill.
- Weiss, R.M.; Tamarkin, F.J. y Wheeler, M.A. "Pacemaker activity in the upper urinary tract". *Journal of Smooth Muscle Research*. 2006; 42:103-115.
- Yoshimura, N.; Chancellor, M.B. "Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction". *Reviews in Urology*. 2003; 5 Suppl. 8:S3-S10.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte VII
Sistema digestivo

Coordinador:
Ginés M. Salido Ruiz

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 40

Nutrición

Mª del Rosario Pascual y Pascual

Contenidos:

- **Clasificación de los nutrientes: hidratos de carbono, grasas, proteínas, minerales y vitaminas.**
- **Importancia del agua en la nutrición animal.**
- **Bioenergética.**
- **Digestibilidad de los alimentos.**
- **Necesidades y aportes nutritivos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los animales, como seres heterótrofos que son, necesitan de compuestos orgánicos como fuente de carbono y energía. Más concretamente, de entre las distintas modalidades de heterotrofismo, los animales son seres holótrofos, es decir, deben ingerir a otros seres vivos para obtener de ellos la energía y los nutrientes necesarios. Esto supone la necesidad de una serie de mecanismos de adaptación, especialmente de aquellos que son necesarios para liberar los nutrientes contenidos en el alimento en la luz de su sistema gastrointestinal, para su posterior absorción y metabolismo.

En términos generales se usa el concepto de alimentos para designar a los productos comestibles, es decir aquellas sustancias que, tras ser ingeridas por el animal, pueden ser digeridas, absorbidas y utilizadas; y el concepto nutrientes, para referirse a los componentes que forman el alimento y que pueden ser aprovechados por el animal.

Los alimentos, ya sean de origen vegetal o animal, están constituidos por agua, materia orgánica (proteínas, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas) y materia inorgánica (minerales) (figura 40.1). Sin embargo, las proporciones varían de un tipo de alimento a otro; por ejemplo, el contenido en proteínas suele ser más elevado en productos de origen animal.

CLASIFICACIÓN DE LOS NUTRIENTES

Clasificación funcional

Desde un punto de vista funcional, y considerando la capacidad del organismo para fabricarlos o la dependencia del exterior para su correcta asimilación, los nutrientes pueden clasificarse dentro de las siguientes categorías:

a) Nutrientes esenciales: Son aquellos que no puede ser sintetizados por el animal y deben, por tanto, aportarse en la dieta (por ejemplo, ácidos grasos, aminoácidos, minerales, etc.).
b) Nutrientes semiesenciales: Son sustancias que pueden sintetizarse, pero de manera limitada, en el organismo a partir de precursores; por ello es conveniente aportarlos a la dieta (es el caso del aminoácido colina, que se obtiene a partir de la metionina).
c) Nutrientes no esenciales: Aquellos que pueden sintetizarse en cantidades suficientes en el organismo a partir de precursores, debiendo aportarse estos en la dieta (por ejemplo, los carbohidratos a partir de glucosa).

Clasificación tradicional

Los nutrientes se suelen clasificar en función de la cantidad en la que se encuentran en los alimentos (macronutrientes y micronutrientes), la función específica de cada uno (plásticos, energéticos y reguladores) o en función de la energía (calorías) que proporcionan al ser metabolizados por el organismo (calóricos y acalóricos). Considerados de esta forma, los nutrientes se clasifican como hidratos de carbono, grasas, proteínas, vitaminas y minerales:

1. Hidratos de carbono

Son compuestos orgánicos de fórmula empírica $(CH_2O)_n$, muy abundantes en los alimentos bien

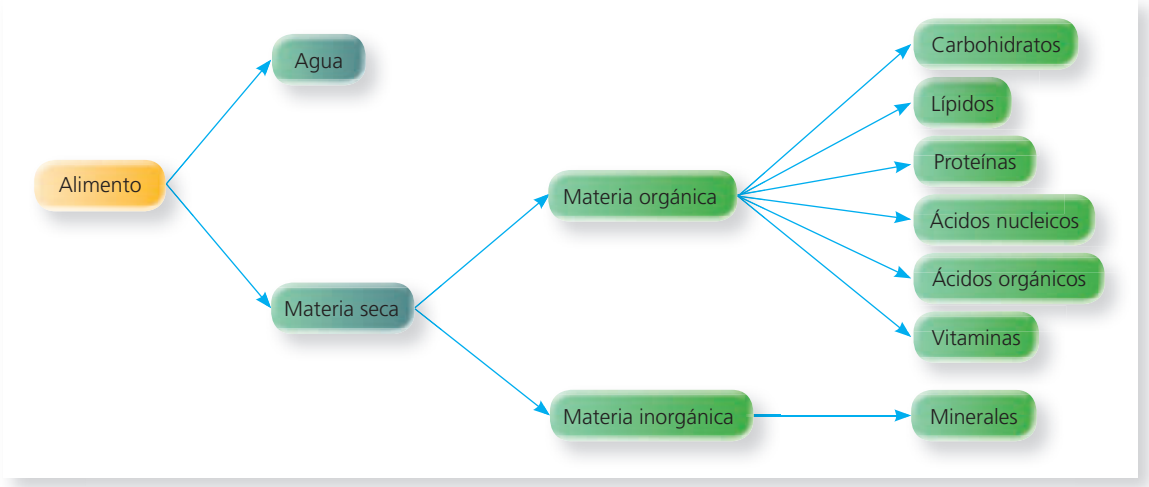


Figura 40.1 Constituyentes de los alimentos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

como azúcares sencillos o en combinación de ellos formando moléculas más complejas (figura 40.2). Las principales funciones de los carbohidratos son actuar como fuente de energía y como elementos estructurales de las paredes de las células vegetales (celulosa, pectinas, hemicelulosas, etc.), lo que se denomina genéricamente como fibra. Cuando actúan como principios energéticos, lo hacen en forma de reserva como el almidón, abundante en vegetales (granos de cereales, tubérculos, etc.), y el glucógeno, presente en hígado y músculo principalmente.

Existen grandes diferencias entre animales rumiantes y monocavitarios en relación con la forma en que se realiza la digestión y las rutas metabólicas de los carbohidratos, y en los tipos de productos finales. En monocavitarios, la mayor parte de los carbohidratos de la ración, especialmente el almidón (el polisacárido más abundante de su ingesta diaria), son degradados hasta glucosa. Esta es la fuente principal de energía en estos animales y sirve como material inicial para la posterior síntesis de grasas y proteínas. Cuando la ración es escasa en glucosa, esta se obtiene a partir de las reservas de

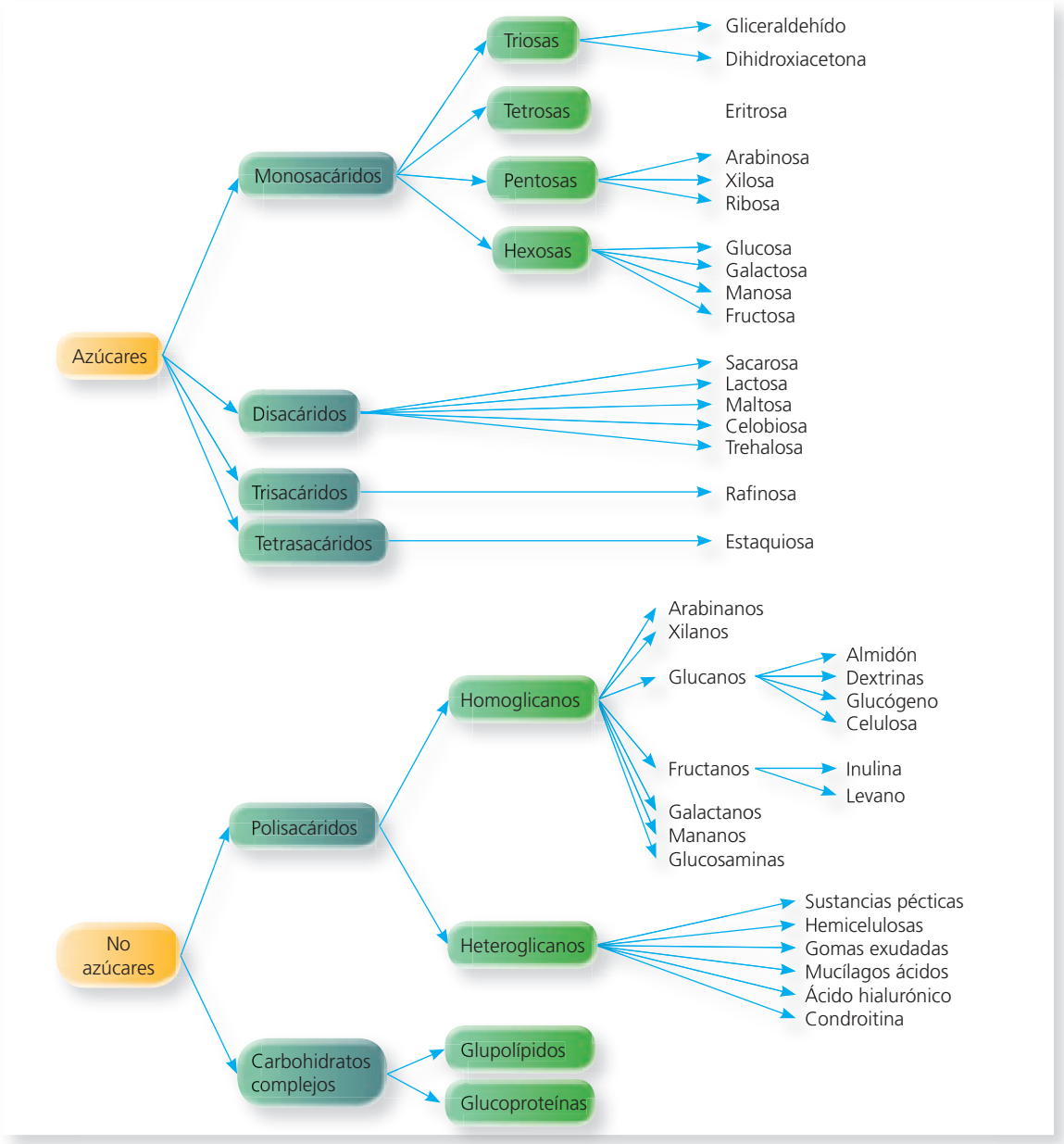


Figura 40.2 Clasificación de los carbohidratos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

glucógeno del hígado. La presencia de hidratos de carbono no digestibles, denominados fibra bruta, en la dieta de monocavitarios es importante desde el punto de vista nutritivo, ya que, debido a su capacidad para retener agua, determina un aumento en el volumen del quimo, contribuyendo a un estímulo del peristaltismo, lo que favorece la digestión mecánica. La celulosa y hemicelulosas que transitan por el intestino delgado de algunas aves, cerdos, conejos y caballos sufren procesos de fermentación en el ciego. Esta acción microbiana es semejante a la fermentación ruminal, pero cuantitativamente más escasa.

Por el contrario, la mayoría de los alimentos que consumen los rumiantes son abundantes en carbohidratos estructurales, es decir, alimentos con alto contenido en fibra (celulosa, hemicelulosas, pectinas), además de almidones, fructanas, etc. La mayor parte de los hidratos de carbono solubles (azúcares y almidón) y menos solubles (celulosa y hemicelulosas) son fermentados hasta ácidos grasos volátiles en el rumen, debido a la acción de las enzimas microbianas. La mezcla de ácidos grasos existentes en el líquido ruminal se compone principalmente de acético, propiónico y butírico y, en menor cantidad, de fórmico, isobutírico y valérico. Así pues, los ácidos grasos volátiles ejercen en rumiantes la mayoría de las funciones que realiza la glucosa en monocavitarios, especialmente la liberación de energía. No obstante, tiene gran importancia la participación de ciertas cantidades de glucosa, aunque sean reducidas, en los procesos metabólicos que tienen lugar en los tejidos, puesto que la mayor parte de la glucosa ingerida con el alimento es degradada en el rumen. Como subproducto de la fermentación ruminal de los hidratos de carbono, se producen algunos gases, como metano, dióxido de carbono e hidrógeno, que son eliminados del rumen mediante el eructo.

2. Grasas

Son compuestos orgánicos que se encuentran en tejidos vegetales y animales (figura 40.3). Los lípidos no se requieren de forma específica en la dieta, excepto como fuente de ácidos grasos esenciales y colina; sin embargo, tienen otras cualidades dietéticas importantes, como son, por un lado, servir de portadores de nutrientes no grasos, especialmente vitaminas liposolubles A, D, E y K y, por otro, favorecer la absorción tanto de la vitamina A como de carotenos. La razón más importante de incluir grasas en la dieta animal es que estas son una forma concentrada de energía. Mientras que 1 g de hidrato de carbono produce por combustión 4,2 Kcal, por término medio, 1 g de grasa produce alrededor de 9,2 Kcal.

La composición de la grasa del organismo animal depende de la especie y varía en los diferentes tejidos, pero, además, la ración alimenticia puede influir hasta cierto punto en dicha composición. Así, las grasas de los alimentos vegetales, de peces

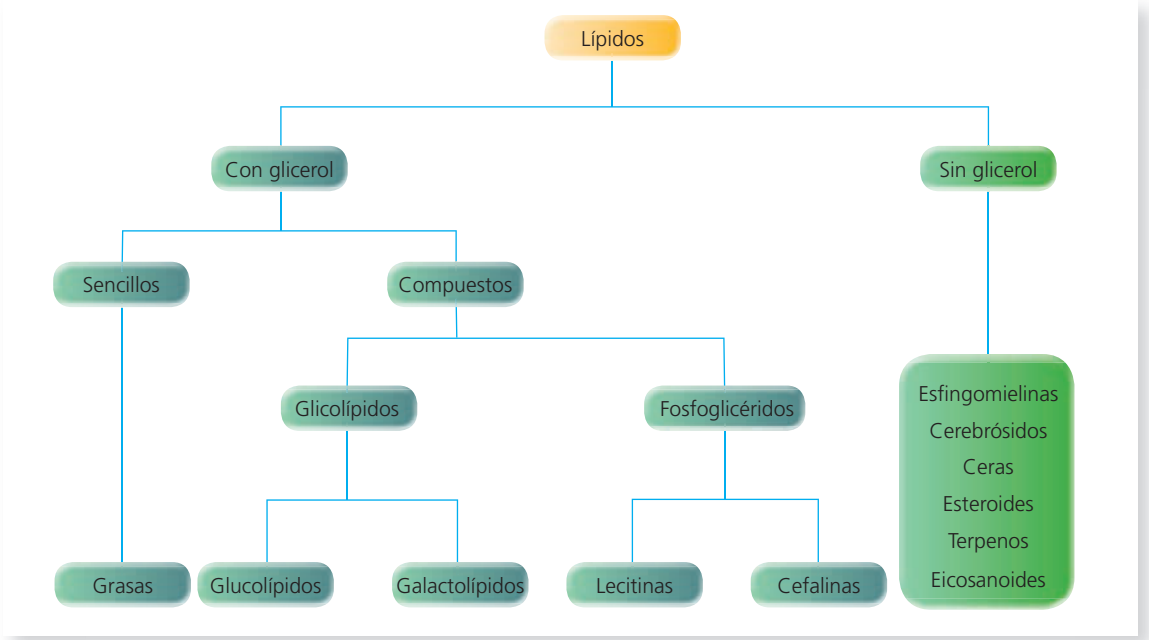


Figura 40.3 Clasificación de los lípidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y de aves son más insaturadas que las de los mamíferos, y la de los rumiantes es más saturada (sobre todo el sebo) que la de los monocavitarios, debido a la gran hidrogenación que sufren las grasas insaturadas del alimento en el rumen, absorbiéndose fundamentalmente como ácidos grasos saturados, sobre todo palmítico y esteárico. A pesar de que muchos de los ácidos grasos esenciales de la ración se destruyen por hidrogenación en rumiantes, no parece que estos presenten una deficiencia de los mismos, ya que aproximadamente el 10 % de los ácidos grasos poliinsaturados de la ración, que escapan a la hidrogenación en rumen, es suficiente para cubrir las necesidades de estos animales.

3. Proteínas

Son compuestos orgánicos constituidos por aminoácidos y el componente fundamental de los tejidos animales, por lo que es necesario un aporte continuo a lo largo de la vida en todos los animales. Estas necesidades varían en función de la especie, edad, estado fisiológico, etc. La importancia nutritiva de las sustancias nitrogenadas, ya sean proteicas (proteínas) o no proteicas (aminoácidos, aminas, amidas, nitratos, etc.) es ampliamente conocida: no solo son imprescindibles para el crecimiento y desarrollo de los animales, sino también para la formación de productos animales, como carne y leche. Al ser compuestos de alta masa molecular solo pueden absorberse por las células del intestino delgado después de haber sido degradadas hasta compuestos más pequeños, principalmente aminoácidos.

También la forma de utilización de las proteínas de la ración por los animales monocavitarios difiere de la de los rumiantes. En monocavitarios se produce la hidrólisis completa hasta aminoácidos por acción de distintas enzimas en el estómago y porción anterior del intestino, dependiendo los efectos nutritivos de la proteína del tipo de aminoácidos liberados.

La eficacia con que la proteína es utilizada metabólicamente por el animal monocavitario se denomina *valar biológico de la proteína (VB),* y es un índice que se define como el porcentaje de proteína (expresada como nitrógeno, N) retenida en el organismo respecto a la absorbida:

$$VB = \frac{\text{N ingerido} - (\text{N fecal} + \text{N urinario})}{\text{N ingerido} - \text{N fecal}} \times 100$$

Una proteína será de VB más elevado cuanto más se parezca en su composición aminoacídica a la proteína que haya de formar en el organismo. En general, las proteínas de origen animal poseen un VB más alto que las de origen vegetal.

En rumiantes, la utilización de las sustancias nitrogenadas de la dieta depende de la actividad de los microorganismos del rumen para sintetizar proteína microbiana, obteniéndose a partir de esta los aminoácidos esenciales y no esenciales, sea cual sea la calidad de la fuente nitrogenada ingerida. Por ello, parte del nitrógeno de los alimentos para rumiantes puede administrarse en forma de compuestos nitrogenados sencillos, como son las sales amoniacales o la urea.

Si una vez absorbidos los componentes de las proteínas su cantidad excede de la necesaria para realizar sus funciones específicas, pueden ser descompuestos en una fracción nitrogenada, NH_3, y un residuo desaminado que se convierte en una fuente inespecífica de energía. La energía potencial de las proteínas medida por combustión en bomba calorimétrica (5,3 Kcal/g) es considerablemente superior a la de los carbohidratos; sin embargo, la cantidad de energía útil, desde el punto de vista nutritivo, es similar debido a la pérdida por urea.

4. Minerales

Constituyen un 4-5 % del peso del animal, y su presencia es necesaria para la vida y salud de todas las especies. Su deficiencia o exceso provoca enfermedades o, en el mejor de los casos, reduce la productividad. En la actualidad se cree que son 22 los elementos minerales necesarios para las formas superiores de vida animal. Basándonos en criterios cuantitativos, es decir, atendiendo a las concentraciones a las que están presentes en los animales o a las cantidades necesarias en la ración, se clasifican en:

- Macrominerales (Ca, P, K, Na, Cl, Mg y S), cuya presencia en el organismo es superior a 70 mg/Kg, expresándose las necesidades que de ellos tienen los animales en un tanto por ciento (%) sobre el total de la ración, o bien en g/día.
- Microminerales o elementos traza (Fe, Zn, Cu, Mo, Se, F, I, Mn, Cr, etc.), encontrándose en el organismo en cantidades inferiores a 70 mg/Kg y siendo necesarios en cantidades inferiores a 100 mg/Kg de ración. Las necesidades de microminerales o elementos traza por parte del animal son mínimas, aunque cualitativamente importantes, y se expresan en partes por millón (ppm) o mg/día.

Sin embargo, la clasificación basada en la función biológica que desarrollan es la más interesante

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

desde el punto de vista fisiológico, bioquímico y nutricional. En este sentido, podemos dividir los minerales en tres clases:

Elementos esenciales: Ca, I, K, Cl, S, Na, Zn, Mo, Se, Fe,Cu, Co, Mn, I
Probablemente esenciales: F, Si, V, Cr, Cd
De función incierta: Li, Al

Para que un elemento sea considerado como esencial debe cumplir los siguientes requisitos:

1º Que esté invariablemente presente en los animales en concentraciones similares en cada individuo.
2º Que su contenido siga en diferentes tejidos la misma secuencia.
3º Que se produzcan síntomas carenciales y cambios bioquímicos definidos en los animales cuando se alimentan con una dieta sintética deficiente en dicho elemento.
4º Que los síntomas y cambios puedan prevenirse o eliminarse adicionando el elemento en cuestión a la dieta experimental.

Las principales funciones de los minerales se concretan en:

a) Actuar como componentes estructurales de órganos y tejidos corporales, como sucede con el Ca, P, Mg, F y Si en huesos y dientes, y con el P y S en las proteínas musculares.
b) Actuar como componentes de los fluidos y tejidos en forma de electrólitos que intervienen en diferentes mecanismos, como son el mantenimiento de la presión osmótica, el equilibrio ácido-base y la permeabilidad tisular. Así actúan el Na, K, Cl, Ca y Mg en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos biológicos.
c) Intervenir como catalizadores en sistemas enzimáticos y hormonales, como es el caso de Fe, Cu, Zn, Mn, Mo y Se.

Los animales domésticos obtienen la mayoría de los minerales de las plantas y productos vegetales que consumen, influyendo la composición de dichos alimentos en el aporte de minerales. Por tanto, la especie vegetal, su fase de madurez, el tipo de suelo sobre el que crece y el clima del área donde se produce son factores determinantes en el aporte mineral. Otras fuentes de minerales son los suplementos de origen animal presentes en la ración (harina de huesos, suero lácteo, etc.) o de origen geológico (carbonatos, fosfatos y cloruros).

5. Vitaminas

Aunque las vitaminas no fueron descubiertas hasta principios del siglo XX, con anterioridad a esta fecha ya se había relacionado la aparición de ciertas enfermedades con deficiencias de las mismas en la dieta. Constituyen un grupo de compuestos orgánicos necesarios en pequeñas cantidades y esenciales para la vida, crecimiento y desarrollo del animal. Algunas actúan como coenzimas. Su clasificación suele hacerse atendiendo a su composición química como:

- Vitaminas liposolubles: vitaminas A, D, E y K.
- Vitaminas hidrosolubles: vitaminas del complejo B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, colina, biotina, folacina, cianocobalamina, etc.) y vitamina C (ácido ascórbico).

Las *provitaminas* son precursores de vitaminas, es decir, sustancias que en principio son inactivas, pero una vez que se encuentran en el organismo sufren un cambio químico transformándose en principios activos y actuando como vitaminas. Ejemplos destacados de provitaminas son los carotenos de los vegetales, como precursores de la vitamina A, y algunos esteroles precursores de la vitamina D_2. Por otro lado, existen sustancias que inhiben o bloquean la actividad de las vitaminas *(antivitaminas*), por lo que producen deficiencias de las mismas si el organismo no es capaz de distinguirlas, ya que químicamente son compuestos parecidos. Algunas especies de trébol contienen, de forma natural, compuestos denominados cumarinas que, al conservarlos como heno o ensilado, pueden convertirse en dicumarol, el cual presenta actividad antivitamina K.

En los rumiantes, la microflora ruminal es capaz de sintetizar ciertas vitaminas en cantidades suficientes como para satisfacer sus necesidades; de ahí que a los rumiantes solamente haya que suministrarles las vitaminas A, D y E. A cerdos y aves se les debe administrar con la dieta, además de todas las liposolubles, gran cantidad de vitaminas del complejo B, como riboflavina, cianobalamina, tiamina, etc. En équidos, al tener el intestino tan desarrollado, la flora intestinal es capaz de sintetizar gran cantidad de vitaminas del complejo B, teniendo que suministrarles vitaminas A, D, E y riboflavina.

Una carencia de vitaminas no solo puede dar lugar a síntomas propios de cada una de ellas, sino que también repercute en una disminución de la tasa de crecimiento, de la capacidad de producción, de la resistencia del organismo y, por tanto, en una disminución en la rentabilidad de la producción

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

animal. No siempre la hipovitaminosis se debe a la falta de cantidades necesarias en la dieta pues, en ocasiones, aun aportando las cantidades correctas, pueden producirse síntomas de deficiencia. Estos síntomas pueden deberse a diferentes causas, como una imperfecta absorción intestinal, la administración de fármacos que entorpecen su utilización, la destrucción de la vitamina en el tracto digestivo por bacterias y enzimas o diversas situaciones patológicas (infecciones, estrés).

IMPORTANCIA DEL AGUA EN LA NUTRICIÓN ANIMAL

El agua es el componente mayoritario del organismo animal y su porcentaje respecto a la masa corporal total disminuye con la edad. Suele constituir el 74 % del peso de un animal adulto y hasta el 90 % del peso del recién nacido. El contenido corporal de agua está influido por el de grasa, de forma que los animales muy engrasados contienen menos agua que los magros. La mayoría de las funciones biológicas del agua están relacionadas con su propiedad de actuar como solvente de numerosos compuestos. Participa en la digestión (hidrólisis de las proteínas, grasas y carbohidratos); la absorción de los nutrientes digeridos; el transporte de metabolitos en el organismo y la excreción de los productos de desecho. La mayor parte de los procesos catabólicos y anabólicos que tienen lugar en el interior de los tejidos suponen la incorporación o liberación de agua. Por otro lado, el agua regula la temperatura corporal debido a su elevado calor específico y a su elevado calor latente de vaporización, lo que le permite absorber el calor producido en las reacciones orgánicas.

Existen tres fuentes de agua para el animal:

a) Agua de bebida: en la superficie terrestre el agua ocupa un 65 %, del cual solo el 0,7 % es agua potable.
b) Agua ligada a los alimentos: los forrajes verdes y los ensilados contienen un 70-90 % de agua; los alimentos secos, como concentrados o henos, contienen entre el 5 % y el 14 %.
c) Agua metabólica: que procede de los procesos metabólicos de los tejidos, fundamentalmente por oxidación de los macronutrientes. Así, la oxidación de 1 g de carbohidrato produce 0,6 g de agua, 1 g de grasa produce 1,07 g de agua, y 1 g de proteína 0,42 g de agua. Para la mayoría de los animales domésticos el agua metabólica supone únicamente el 5-10 % del total de agua ingerida. En ciertas condiciones, este agua es la única fuente para los animales (hibernación). En esos casos, así como en los animales que consumen menos alimentos de los necesarios, la producción de agua metabólica resulta más importante, ya que los depósitos grasos y los tejidos proteicos se catabolizan para proporcionar energía.

Las pérdidas de agua por el animal (figura 40.4) se realizan a través de la orina, las heces y los procesos de respiración y transpiración, y dependen no solo de la temperatura ambiente sino también de la edad, tipo de dieta, actividad y estado fisiológico del animal (gestación, lactación, etc.).

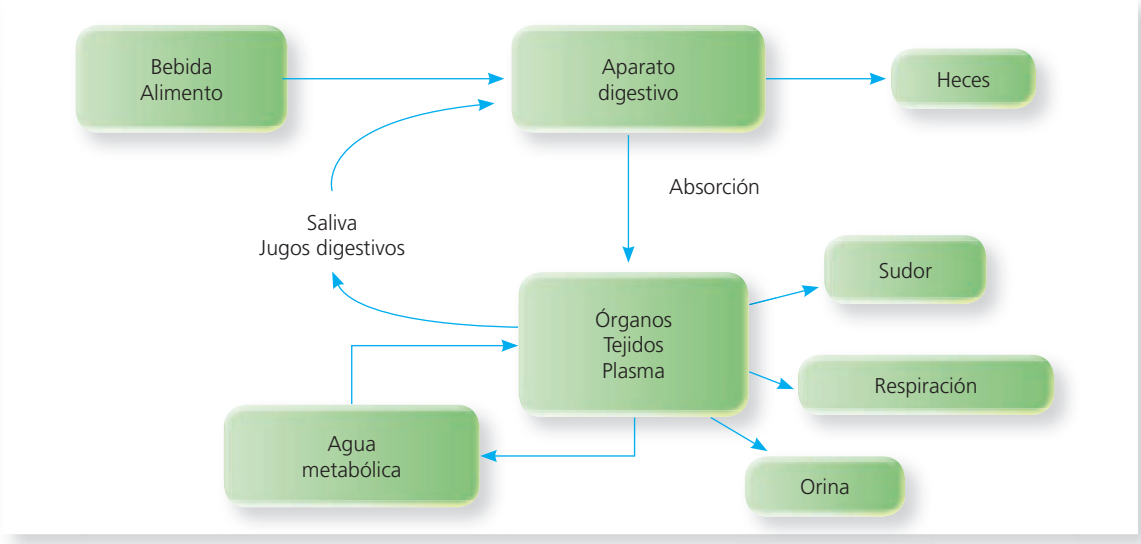


Figura 40.4 Fuentes, distribución y pérdidas de agua en el animal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El agua excretada en la orina actúa como solvente de los productos excretados por los riñones, principalmente productos de la degradación de las proteínas (urea en los mamíferos, ácido úrico en las aves) y minerales. El consumo de proteína por las aves supone menores necesidades de agua que la ingestión de proteína por los mamíferos, por dos razones: 1) la degradación de proteína hasta ácido úrico proporciona mayor cantidad de agua metabólica que su catabolismo final hasta urea; y 2) el ácido úrico, producto final de la degradación de las proteínas en las aves, se excreta en forma casi sólida en las deyecciones.

Las pérdidas fecales de agua dependen de la especie y de la dieta, fundamentalmente. Son considerablemente mayores en los rumiantes que en las demás especies, resultando casi iguales a las pérdidas urinarias. El ganado vacuno, que consume raciones fibrosas, excreta heces con un 65-85 % de agua, mientras que las heces de cabra, oveja, asno y caballo contienen un 40-60 %.

Otras pérdidas importantes se producen a través del sudor, y están en función de la cantidad de glándulas sudoríparas presentes en una especie dada y la respiración, ya que el aire inspirado contiene menos humedad que el espirado.

Es un hecho bien conocido que los animales son más sensibles a la falta de agua que a la falta de alimentos. La pérdida de un 20 % del agua corporal supone la muerte, de manera que el organismo animal debe recibir agua en cantidad suficiente para compensar sus pérdidas, además de satisfacer las cantidades requeridas para la formación de nuevos tejidos y la producción de carne, leche, etc. Las necesidades de agua dependen pues de factores relacionados con la alimentación y el ambiente.

El consumo de agua está relacionado con la ingestión de materia seca. Cuanto mayor es la cantidad de materia indigestible, mayor es la cantidad eliminada por las heces y, por tanto, mayor la cantidad de agua excretada en las mismas. Las necesidades de agua aumentan al hacerlo la cantidad de alimentos forrajeros. La ingestión de agua por el vacuno adulto es de 3 a 5 Kg por cada kilogramo de materia seca consumida.

En general, y en condiciones ambientales y de alimentación normales, podemos establecer que un bóvido adulto necesita de 20-70 L/día, un équido de 40-50 L/día, un óvido 3-5 L/día, un cerdo 5-10 L/día y un ave 0,25 L/día. Los animales en lactación necesitan un aporte adicional de agua debido a la gran cantidad de agua existente en la leche, de manera que por cada kilogramo de leche producido se requieren unos 4-5 litros de agua; del mismo modo, la puesta de huevos también aumenta las necesidades de agua.

La presencia de sales minerales en la ración, especialmente el cloruro sódico, y la ingestión elevada de proteínas determinan un aumento en la excreción urinaria y, por tanto, un aumento en el consumo de agua. También se ve incrementado este consumo cuando aumenta la temperatura ambiental, para contrarrestar las mayores pérdidas por la respiración y la sudoración, al tiempo que suele descender el de alimentos.

BIOENERGÉTICA

En todos los procesos que tienen lugar en el organismo animal cuando este ingiere, digiere y metaboliza un alimento se produce una transferencia de energía, como por ejemplo en la oxidación de las grasas, donde la energía química se transforma en energía mecánica o calórica o, como ocurre en la síntesis de grasas, a partir de carbohidratos del alimento. Por tanto, el valor nutritivo de un alimento viene dado, sobre todo, por su capacidad para producir energía. La unidad básica de energía calórica es la caloría, sin embargo, esta unidad es demasiado pequeña para usarse con fines nutricionales, por lo que es más común el uso de kilocaloría (Kcal) o megacaloría (Mcal). La International Union of Physiological Sciences propone el uso del julio como unidad energética en estudios de nutrición, metabolismo y fisiología, siendo 1 caloría (cal) equivalente a 4,184 julios (J).

Aunque los animales no estén en un periodo productivo, estos necesitan energía para mantener el organismo, conservar su temperatura corporal y mantener la actividad muscular. Un animal en ayuno obtiene la energía para realizar estas actividades a partir del catabolismo de las reservas corporales: en primer lugar, del glucógeno y, después, de las grasas y proteínas. Si el animal come, la energía del alimento se emplea, ante todo, en estos procesos de mantenimiento, evitando así el catabolismo de sus tejidos; pero generalmente los animales domésticos necesitan energía adicional para soportar el trabajo de la producción: crecimiento y cebo, gestación, lactación, etc.

Cuando una sustancia se quema por completo hasta sus últimos productos de oxidación se libera un calor que se puede determinar experimentalmente mediante bomba calorimétrica. Este calor procedente de la combustión es la denominada energía bruta (EB). Pero no toda la energía bruta aportada por el alimento es utilizada por el animal para cubrir las necesidades de mantenimiento

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y producción, ya que se generan pérdidas energéticas durante la digestión y metabolismo (figura 40.5). Así, la energía bruta menos la energía de las heces es la denominada energía digestible ($ED = EB - E_{heces}$).

En los rumiantes, las pérdidas energéticas en heces suponen un 40-50 % de la energía ingerida cuando consumen forrajes, y un 20-30 % en el caso de concentrados. En los cerdos, estas pérdidas oscilan alrededor del 20 %.

Posteriormente, el animal sufre pérdidas energéticas por la orina y, en el caso de los rumiantes, por los gases procedentes de la digestión, sobre todo metano. Así, la denominada energía metabolizable (EM) es equivalente a la energía digestible menos la energía que se pierde por orina y gases ($EM = ED - (E_{orina} + E_{gases})$).

La energía de la orina procede mayoritariamente de compuestos nitrogenados, especialmente urea en mamíferos y ácido úrico en aves. Estas pérdidas son relativamente constantes para cada especie y se sitúan alrededor de un 2-3 % de la EB ingerida en cerdos y del 4-5 % en vacuno.

Mientras que el valor energético de los carbohidratos y de las grasas absorbidas por el animal es igual que el calor de combustión, es decir, de 4,2 Kcal/g y 9,2 Kcal/g respectivamente, el valor energético de la proteína es menor, ya que la energía del nitrógeno excretado en forma de urea es de 1,25 Kcal/g, luego el valor fisiológico de combustión de la proteína es de 5,3 Kcal/g menos 1,25 Kcal/g, es decir, de 4,05 Kcal/g.

El contenido en ED y EM depende de la cantidad de alimento consumido, ya que cuanto más come un animal, más rápido es el paso por el tracto digestivo.

La energía del alimento realmente útil al animal para cubrir sus necesidades de mantenimiento o producción es la denominada energía neta (EN), y es igual a la energía metabolizable menos el incremento calórico ($EN = EM - IC$), entendiendo por incremento calórico (IC) el aumento que experimenta la producción de calor como consecuencia de los procesos químicos y físicos ligados a la digestión y metabolismo. El IC de los alimentos varía dependiendo de la naturaleza del mismo, del tipo de animal que lo ingiere y de los procesos para los que son utilizados los nutrientes. La EN de los alimentos usada para mantenimiento se emplea, fundamentalmente, para realizar trabajo en el organismo, abandonándolo en forma de calor, mientras que la fracción empleada para crecimiento y cebo, así como para la producción de leche, huevos o lana, queda almacenada en el organismo o se elimina como energía química, denominándose energía retenida o retención de energía.

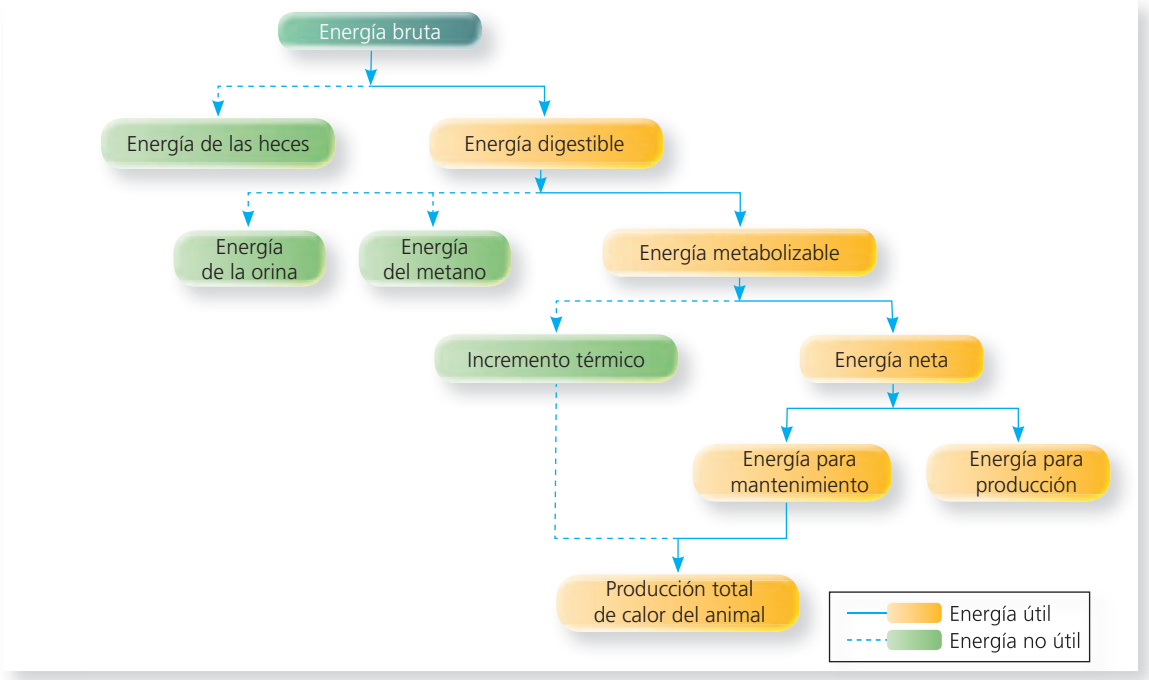


Figura 40.5 Reparto de la energía del alimento en el organismo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 40.1 Valor energético neto de algunos alimentos para rumiantes (% de materia seca).

Alimentos	UFC	UFL
Maíz en grano (86,0)	1,11	1,10
Cebada (85,9)	1,00	1,00
Ensilado pradera permanente (19,1)	0,16	0,17
Ray-grass inglés (16,4)	0,14	0,15
Paja de buena calidad (88,0)	0,29	0,39
Alfalfa deshidratada 17 % PB (91,0)	0,54	0,64

Si la ingestión de EM es cero (animal en ayuno), la retención de energía es negativa y el animal utiliza sus reservas corporales (grasa y proteína) para el mantenimiento de sus funciones corporales esenciales. Cuando el animal está alimentándose, la ingestión de EM es suficiente para cubrir las necesidades de mantenimiento y empieza a retener energía, bien en sus tejidos o bien en productos (leche, huevos, etc.). La eficiencia de utilización de la EM se expresa mediante el factor (K) y relaciona la energía retenida con la ingerida (K = EN/EM).

Esta eficiencia de utilización de la EM, o K, varía dependiendo del nutriente, siendo mayor la de los hidratos de carbono y grasas que la de las proteínas, y de la función para la que se está utilizando (mantenimiento (Km), crecimiento (Kg), producción de leche (Kl), trabajo (Kw), etc.).

Debido a la dificultad de atribuir un único valor energético a un alimento, en España, así como en otros países europeos, para expresar las necesidades de los rumiantes y la valoración de los alimentos se utiliza la "unidad forrajera" (UF), descrita como una unidad práctica que asume eficiencia única para mantenimiento y producción, considerando la UF como la EN correspondiente a 1 Kg de cebada media con un 85 % de materia seca. Este sistema distingue dos tipos de UF dependiendo del tipo de producción (tabla 40.1): uno para hembras en lactación (unidades forrajeras "leche" o UFL, equivalente a 1730 Kcal de ENl) y otro para animales en mantenimiento, crecimiento y cebo (unidades forrajeras "carne" o UFC, equivalente a 1855 Kcal de ENg).

DIGESTIBILIDAD DE LOS ALIMENTOS

El valor potencial de un alimento para aportar los diferentes nutrientes puede determinarse mediante análisis químicos, pero el valor real que tiene para el animal es siempre inferior, ya que durante la digestión, absorción y metabolismo se producen inevitables pérdidas. Por ello, para conocer la eficacia digestiva de un alimento o nutriente, se recurre al coeficiente de digestibilidad, definido como el porcentaje de nutriente absorbido respecto al ingerido; es decir, la proporción de alimento o nutriente que no es excretada con las heces y que se supone, por tanto, que ha sido absorbida.

No todo lo que se excreta con las heces procede del alimento ingerido (fracción exógena), sino que parte puede proceder del animal (fracción endógena). Si calculamos el coeficiente de digestibilidad sin tener en cuenta la fracción endógena, estamos calculando el coeficiente de digestibilidad aparente o CDA:

$$\text{CDA} = \frac{\text{Ingerido} - \text{Fecal}}{\text{Ingerido}} \times 100$$

Para obtener una idea precisa de la eficacia digestiva, hay que tener en cuenta la cantidad de nutriente excretado en heces y procedente del animal (por descamación intestinal, por secreciones digestivas, etc.), es decir, hay que determinar el coeficiente de digestibilidad real o CDR.

$$\text{CDR} = \frac{\text{Ingerido} - (\text{Fecal total} - \text{Fecal endógeno})}{\text{Ingerido}} \times 100$$

Los factores que afectan a la digestibilidad son muchos, y podemos incluirlos en tres grandes grupos:

a) Los que dependen del propio animal, como la especie, edad, estado de salud, actividad, etc.
b) Los que dependen del alimento, como la propia composición del alimento, preparación, presentación, etc.
c) Los que dependen del medio, como la temperatura ambiental y estado atmosférico, abonos nitrogenados, etc.

NECESIDADES Y APORTES NUTRITIVOS

Para realizar una nutrición equilibrada es necesario conocer, por un lado, las necesidades nutritivas del animal, tanto de nutrientes como de energía, y por otro, la ingesta real de los mismos. Para esto es imprescindible conocer la composición en dichos nutrientes de los alimentos que va a ingerir. Los animales domésticos en las explotaciones ganaderas no solo precisan consumir los alimentos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

necesarios para el mantenimiento de sus funciones vitales, sino también los requeridos para atender a las síntesis bioquímicas que justifican su condición de especies productivas. Puesto que los animales domésticos se pasan la mayor parte de su vida en estado productivo (para obtener de ellos carne, leche, huevos, lana, etc.), las necesidades para atender a estas síntesis son muy elevadas. Si además tenemos en cuenta que entre los animales superiores probablemente no existen dos exactamente iguales y que el medio ambiente en el que se encuentran es casi siempre diferente, las necesidades nutritivas pueden ser distintas incluso entre dos animales de la misma especie.

Por todo ello, se entiende por necesidades nutritivas a la cantidad de nutrientes que debe ingerir el animal en un determinado periodo de tiempo para que no se produzcan alteraciones funcionales. Sin embargo, en la práctica real este concepto es reemplazado por el de ingesta recomendada, aportes o requerimientos nutritivos, representando estos una cantidad mayor, ya que incluye un margen de seguridad destinado principalmente a englobar las variaciones en las necesidades de los distintos animales.

Hoy en día se sabe que el organismo animal debe recibir alrededor de 50 factores nutritivos, algunos de los cuales han de estar presentes en la dieta en proporciones bien definidas. A efectos prácticos, las necesidades para un determinado nutriente pueden indicarse de manera global, es decir, incluyendo conjuntamente las necesidades de mantenimiento y las de producción (monocavitarios), o de manera parcial, es decir, indicando por separado las necesidades correspondientes al mantenimiento y a la producción (más usado en rumiantes).

Un animal se encuentra en estado de mantenimiento cuando su composición corporal permanece constante, sin dar ninguna producción y sin realizar ningún trabajo extra. Las necesidades de estos animales se determinan en condiciones básales, es decir, en ayuno, reposo, condiciones ambientales óptimas, etc.

El método general utilizado para determinar las necesidades en nutrientes es el llamado balance cero. Para ello, se da a distintos lotes de animales una misma dieta con el nutriente a ensayar como única variable. Al final del experimento se comparan los balances obtenidos (diferencia entre lo ingerido y eliminado), encontrando lotes con balance positivo, negativo y cero. La cantidad de nutriente ingerida por el lote con balance cero constituye la necesidad de ese animal en dicho nutriente. Posteriormente, calculamos la ingesta recomendada adicionando el doble del valor de la desviación estándar de todos los animales de dicho lote a la necesidad obtenida experimentalmente.

El cálculo de las necesidades energéticas es más complicado, pudiéndose realizar mediante calorimetría directa o, más fácilmente, determinando el intercambio respiratorio o mediante las técnicas del balance de carbono y nitrógeno.

En la tabla 40.2 se expresan los requerimientos nutritivos de algunas especies domésticas, pero debido a la gran capacidad de adaptación de los animales, así como al perfeccionamiento de las técnicas, estas cifras, actualmente aconsejadas, están sometidas a continua revisión.

Tabla 40.2 Necesidades nutritivas diarias de algunas especies domésticas.

Animal	Peso (Kg)	Energía UFL	EM (Kcal)	Proteína PDI (g)	PB (%)	Ca (g)	P (g)	Lys (%)
Vacuno de carne (1)	500	4,35	--	345	--	30	23	--
Vacuno de leche (2)	600	14,90	--	1475	--	120	66	--
Ovino (3)	70	2,03	--	242	--	16,3	7,5	--
Cerdo (4)	50	--	3100	--	16	0,95(*)	0,60(*)	0,80
Conejo (5)	-	--	2400	--	16	0,40(*)	0,30(*)	0,65
Gallina (6)	-	--	2800	--	13	2,80(*)	3,0(*)	0,55

UFL (Unidad forrajera leche) = 1700 Kcal de EN (unidad energética para rumiantes)
PDI (Proteína realmente digestible en intestino delgado)
(1): Animal adulto en mantenimiento
(2): Animal produciendo 24 L de leche/día con un 3,6 por 100 de grasa
(3): Animal en ordeño produciendo 2 L de leche al día
(4): Animal en crecimiento y cebo
(5): Animal en crecimiento de 4 a 12 semanas
(6): Gallina ponedora de raza pesada
(*): Necesidades de Ca y P expresadas en porcentaje

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Bondi, A. *Nutrición Animal*. 1989. Ed. Acribia. Zaragoza.
- Buxadé Carbó, C. *Zootecnia. Bases de Producción Animal*. Tomo II, 1995. Ed. Mundi-Prensa, Madrid.
- Church, C.D. *El Rumiante. Fisiología digestiva y nutrición*. 1993. Ed. Acribia, Zaragoza.
- Fuller, M.F. *Enciclopedia de nutrición y producción animal*. 2008, Ed. Acribia, Zaragoza.
- INRA. *Alimentación de los animales monogástricos*. 1985. Ed. Mundi-Prennsa, Madrid.
- INRA. *Tables de composition et de valeur nutritive des matières premières destinées aux animaux d'elevage.* 2002. Ed. INRA, París.
- INRA. *Alimentación de bovinos, ovinos y caprinos. Necesidades de los animales-valores de los alimentos*. 2010. Ed. Mundi-Prensa, Madrid.
- McDonald, P.; Edwards, R.A.; Greenhalgh, J.F.D.; Morgan, C.A.; Sinclair, L.A. y Wilkinson, R.G. *Nutrición Animal*, 2013. Ed. Acribia, Zaragoza.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 41

Ingesta

Antonio González Mateos

Contenidos:

- **Mecanismos de regulación de la ingestión de alimentos.**
- **Participación del hipotálamo en la regulación del apetito y de la ingesta: área lateral y ventromedial.**
- **Inicio de la ingestión de alimentos.**
- **Saciedad.**
- **Mensajeros implicados en la regulación de la ingesta de alimentos: péptidos centrales orexigénicos y anorexigénicos.**
- **Factores periféricos que intervienen en la regulación del apetito: colecistocinina, péptido YY, ghrelina, obestatina, leptina y adiponectina.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La homeostasis energética es un proceso que depende del aporte continuo de nutrientes a los tejidos. Constituye una condición inherente a la vida animal, siendo clave para el funcionamiento celular ya que permite el mantenimiento de la estabilidad de la cantidad de energía disponible para las células, que puede ser almacenada en el cuerpo. La base general de este proceso implica una asociación entre el aporte de energía, procedente de los alimentos que se ingieren, y el consumo de la misma. Un fallo en su suministro puede conducir a la muerte celular.

Los animales no toman continuamente alimentos del medio externo, sino que lo hacen siguiendo un patrón alimentario, característico de cada especie, en el que se alternan etapas de ingestión con etapas de ayuno. En todas las especies estudiadas se ha visto que los animales intactos que disponen de su dieta habitual *ad libitum* muestran un patrón de alimentación característico, de tal forma que la ingestión de alimentos se distribuye a lo largo de las 24 horas de un día en episodios de alimentación bien definidos o comidas. Durante una comida, la ingestión se efectúa a una velocidad más o menos constante, interrumpida solo por pequeñas pausas. Las comidas se separan entre sí por claros períodos de ayuno, lo que se denomina periodicidad prandial. Cuando se representa a lo largo de un ciclo de 24 horas, nos permite comprobar que los animales con hábitos diurnos ingieren más cantidad de comida y más frecuentemente durante el período diurno que durante el nocturno. Lo contrario ocurre con animales de hábitos nocturnos.

Sin embargo, las demandas nutricionales por parte de los tejidos son continuas, y persisten incluso durante los períodos de ayuno, por lo que deben existir almacenes o depósitos corporales de nutrientes que se reconstituyan con la ingestión de alimentos, y desde los cuales los nutrientes pasen continuamente al torrente circulatorio y de aquí a las células.

Se considera que el sistema fisiológico que regula el apetito se encuentra localizado en el hipotálamo. Esto es así desde que, con las primeras investigaciones sobre ingesta, se observó que lesiones en diferentes áreas del hipotálamo afectaban el comportamiento alimentario y a la regulación del peso corporal. Sin embargo, investigaciones posteriores señalan que existen otras zonas del cerebro implicadas en la regulación del apetito y que en ellas intervienen una variedad de neuropéptidos, clasificados en neuropéptidos orexígenos (inducen hambre) y neuropéptidos anorexígenos (suprimen el hambre). Junto con esta regulación a nivel central, se han descrito sustancias que se originan fuera del sistema nervioso; la mayoría de ellas son péptidos (insulina, péptido similar al glucagón o GLP, leptina, etc.), incluyendo al mismo tiempo glucosa y otras sustancias producidas por el metabolismo.

La ingestión de alimento, de la que depende el aporte energético a las células del organismo, cuenta con mecanismos reguladores; es decir, la constancia del almacén de energía en el organismo es el resultado de la actividad de diferentes sistemas involucrados, desde los centros corticales hasta el tejido adiposo. Esta actividad debe ser correctamente coordinada. La reducción de los depósitos de energía conlleva a la activación de mecanismos que producen hambre e impulsan al animal a buscar alimento. Estos sistemas reguladores funcionan a corto y largo plazo, y gobiernan la ingestión de alimentos, el consumo energético y los depósitos de energía.

MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

El análisis de las relaciones existentes entre el tamaño de las comidas y los períodos de ayuno que preceden ha revelado varios hechos esenciales a la hora de entender los procesos fisiológicos que subyacen tras este comportamiento alimentario periódico, rítmico, y que permiten explicar los mecanismos que regulan la ingestión de alimentos. El fin último de este ritmo es mantener el balance energético, haciendo que el organismo obtenga nutrientes y energía en el momento en el que el animal los necesite. En su base, existe un complejo entramado de señales químicas encargadas de regular la ingesta de alimentos y el balance energético.

Una primera observación que se ha realizado ha permitido saber que, ni durante el día ni durante la noche, el tamaño de la comida guarda relación con el tiempo transcurrido desde que finalizó la anterior. Por lo tanto, la duración de un período de ayuno no permite predecir la cantidad de alimento que se ingerirá cuando finalice el mismo. Sin embargo, las observaciones han permitido saber que sí existe una correlación positiva entre el tamaño de una comida y la duración del período de saciedad que le precede. Estos intervalos de tiempo dan lugar a

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lo que se denomina periodicidad posprandial, altamente significativa durante el día y menos significativa durante la noche en el caso de los animales de hábitos diurnos. Además se ha comprobado que, tras una misma cantidad de alimento ingerido, estos animales están el doble o el triple de tiempo sin comer durante la noche que durante el día.

Por otro lado, cuando a un animal de hábitos diurnos se le impide el acceso a su dieta al principio del día y se le ofrecen alimentos transcurridas algunas horas, el tamaño de esta primera comida es mayor que el de la comida que normalmente realiza al principio del día, estando directamente relacionados el incremento de la comida con el tiempo de ayuno al que el animal fue sometido. Si el experimento se realiza al principio de la noche, para observar el mismo patrón de comportamiento es preciso que el período de privación de alimento sea dos o tres veces superior al citado para el día. Todo ello sugiere la existencia de dos sistemas de control en la regulación de la ingestión de alimentos.

Un sistema estaría implicado en el inicio de la comida (sensación de hambre que incita al animal a comer), viéndose afectado por la duración del ayuno previo, mayor en el período de luz que en el de oscuridad. El otro sistema estaría involucrado en la saciación, determinando el tamaño de una comida, siendo independiente de cualquier hecho previo en condiciones de alimentación *ad libitum* y dependiente en situaciones de ayuno.

Teniendo en cuenta las observaciones que se han descrito, sería correcto hablar de la existencia de un circuito de hambre-saciedad que está integrado por una serie de estructuras orgánicas, mensajeros (hormonas y neurotransmisores) y otros compuestos, cuyo objetivo es la regulación fina de los ritmos de alimentación en función de las necesidades energéticas del organismo. El puesto central de esta regulación está ocupado por el hipotálamo, que es el lugar donde se integra una compleja red de vías que regulan el hambre y la saciedad. Este circuito estaría regulado por mecanismos de regulación a corto y a largo plazo. Los primeros involucran señales procedentes del aparato gastrointestinal. Los mecanismos de regulación a largo plazo tienen en consideración la disminución de las concentraciones plasmáticas de determinados metabolitos como el principal elemento propiciador de la sensación de hambre y, en consecuencia, de una ingesta. También implican señales periféricas de adiposidad y neurotrasmisores centrales.

PARTICIPACIÓN DEL HIPOTÁLAMO EN LA REGULACIÓN DEL APETITO Y DE LA INGESTA

En el hipotálamo existen diversas asociaciones neuronales, denominados núcleos hipotalámicos, que están en permanente comunicación entre sí y con el resto del organismo mediante la secreción de diversos mediadores y el control de la producción de otros, regulando múltiples funciones corporales, entre ellas la ingestión de alimentos. Existe una serie de estímulos, generados en diferentes áreas y sistemas relacionados con el estado metabólico, que llegan al hipotálamo y modulan la liberación de mensajeros hipotalámicos regulando así la ingesta alimentaria. En general, la conducta alimentaria se ve modulada por las concentraciones plasmáticas de diversos metabolitos, señales gastrointestinales, señales del tejido adiposo, y por información visual, olfativa y gustativa. Así, el hipotálamo recibe estímulos aferentes del sistema nervioso central (vagales y catecolaminérgicos), de los estímulos adrenales (glucocorticoides), de los estímulos hormonales gastrointestinales (ghrelina, péptido YY, insulina y colecistocinina) y del tejido adiposo (leptina). Estas señales aportan información sobre el estado en la capacidad del tubo digestivo y la presencia de nutrientes (aminoácidos, ácidos grasos y azúcares) en el plasma, siendo las conexiones en el circuito de hambre-saciedad (figura 41.1).

Dos han sido las áreas hipotalámicas que siempre se han asociado con la regulación de la ingestión, desde que Hetherigton y Ranson por un lado, y Anand y Brobeck por otro, demostraron que la lesión del hipotálamo ventromedial induce hiperfagia y obesidad, y la lesión del hipotálamo lateral genera un cese, más o menos permanente, de la ingestión de alimentos, dando lugar en algunos casos a una emaciación progresiva e incluso a la muerte en ayuno completo (figura 41.2). De ahí que se elaborara una teoría, que se pondría en entredicho posteriormente, según la cual en el hipotálamo ventromedial se localiza un centro de saciedad que mantiene una inhibición tónica sobre un centro del hambre localizado en el hipotálamo lateral; a su vez, el hipotálamo ventromedial se inhibiría fásicamente por las disminuciones en la glucosa circulante.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

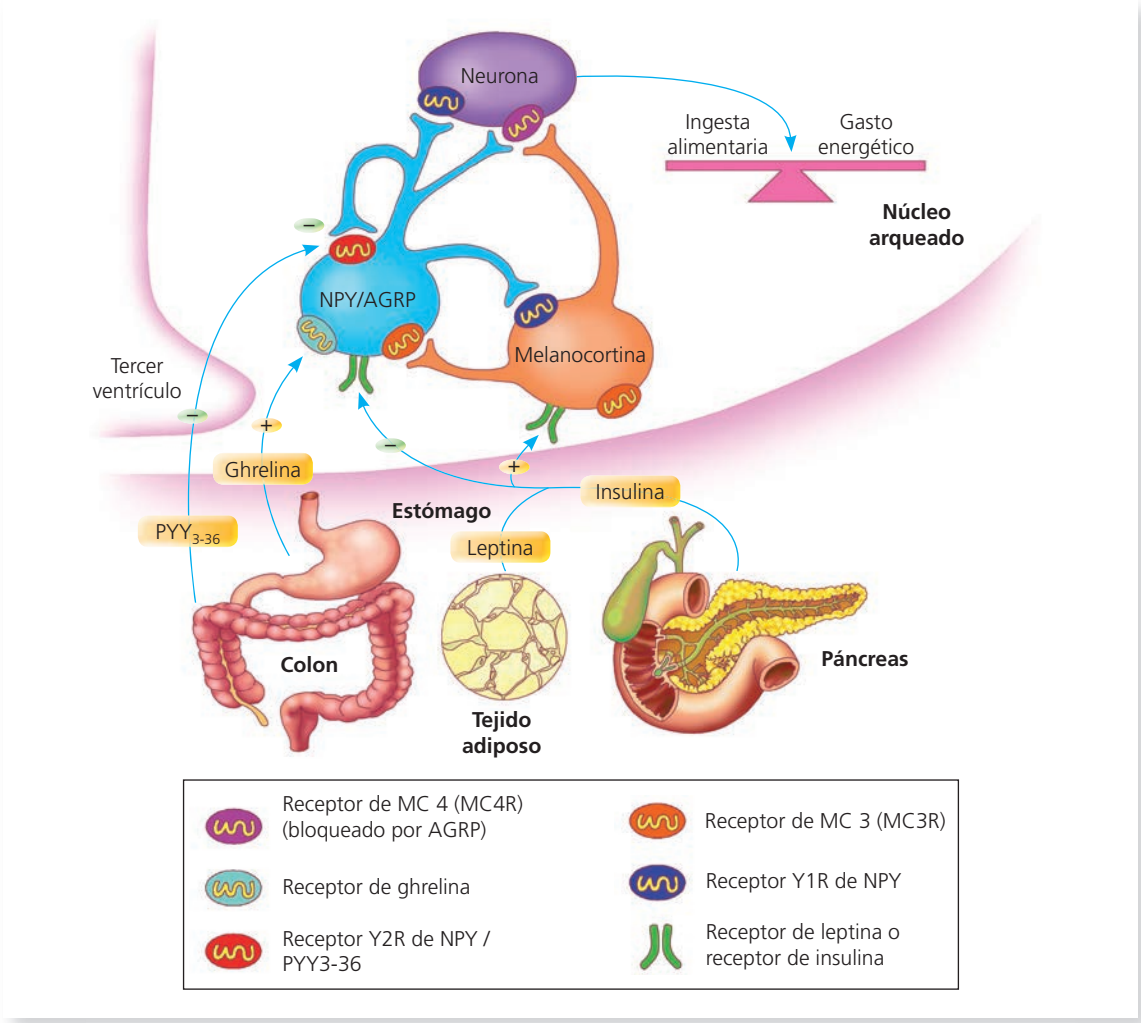


Figura 41.1 Mecanismos de retroalimentación en el control de la ingesta.

Áreas hipotalámicas laterales

Las áreas hipotalámicas laterales son un lugar de convergencia de señales interoceptivas y exteroceptivas. Resultados neuroanatómicos y electrofisiológicos demuestran que existen proyecciones de aferencias olfatorias, visuales, trigeminales y gustativas. Además, se han encontrado vías aferentes y eferentes del sistema vagal parasimpático que se originan y terminan en los núcleos periventriculares, haciendo relevo en el núcleo pontino parabranquial y en el núcleo del tracto solitario, al igual que las vías gustativas. Por último, dos haces de fibras que provienen de la corteza orbitofrontal, una dorsal y activadora, y otra ventral e inhibidora, terminan en las áreas hipotalámicas laterales.

En relación con el inicio de la comida, las investigaciones electrofisiológicas han puesto de manifiesto que en animales en ayuno aumentan las descargas multiunitarias en el hipotálamo lateral, amortiguándose con el aporte de glucosa.

En cuanto a la finalización de una comida, la desaparición de la periodicidad prandial en ratas con lesión bilateral del hipotálamo lateral prueba el papel de esta zona en el sistema de control. Además de las conocidas conexiones del hipotálamo lateral con vías olfatorias, gustativas y visuales, existen vías viscerales paralelas que conectan el área hipotalámica lateral con el estómago e intestino. Las señales de los mecanorreceptores gástricos viajan por fibras aferentes vagales, se proyectan en el tallo encefálico, concretamente en la porción visceral del núcleo del tracto solitario y en el dorsomotor del vago, y se conectan monosinápticamente con el área hipotalámica lateral, de forma que la distensión del estómago activa las neuronas hipotalámicas del área. La inhibición de la ingestión causada por la presencia de alimento en el estómago, independiente de su volumen, persiste

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

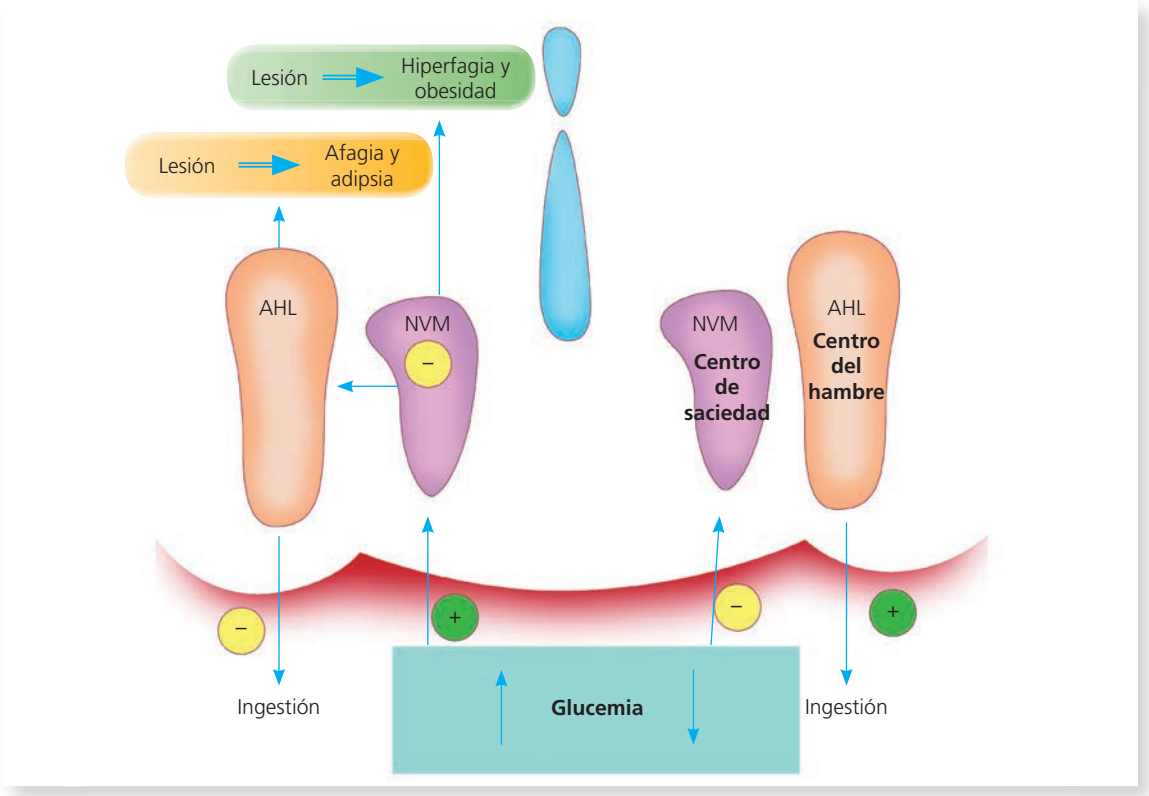


Figura 41.2 Representación esquemática de los mecanismos centrales reguladores de la ingesta (teoría clásica).

tras vagotomía, por lo que no debe de estar mediada por el vago y sí por vías aferentes simpáticas. En el intestino se han descrito dos tipos de receptores: unos responden específicamente a las hexosas y otros a los aminoácidos esenciales; ambos receptores mandan sus impulsos al área hipotalámica lateral a través de fibras vagales.

Los registros electrofisiológicos en las estructuras cerebrales de proyección de todas estas aferencias han puesto de manifiesto la existencia de un mecanismo cerebral de la palatabilidad. Los registros de las descargas en una unidad del área hipotalámica lateral demuestran que la visión o la olfación de un alimento activan la neurona solo cuando el animal está hambriento. Análogamente, el olor del alimento provoca en animales en ayuno la descarga multiunitaria de la capa de células mitrales del bulbo olfatorio, pero no en los animales saciados. Lo mismo ocurre con los estímulos gustativos y el núcleo del tracto solitario. Esta activación neuronal dependiente de hambre se obtiene con alimentos habituales en la dieta del animal de que se trate, pero no con otros objetos u olores que el animal no asocie con su comida.

Se han descrito disminuciones en la actividad nerviosa de esa área a medida que tiene lugar la ingestión de alimentos, con la paralela saciación. Pero, además, debe existir una retroalimentación negativa que, a través de vías periféricas, pueda inhibir las entradas sensoriales progresivas y pueda, por tanto, estar involucrada en la saciación. De hecho, inflando un balón en el estómago se induce una inmediata disminución de la descarga provocada en el bulbo olfatorio por el olor de un alimento típico, y el estudio de los quimiorreceptores gástricos sugiere para ellos un mecanismo similar de saciación.

En conclusión, el hipotálamo laleral es el lugar de convergencia de señales interoceptivas y exteroceptivas, donde se ejerce el efecto primario del hambre sobre la mediación sensorial de la ingestión oral de alimentos.

Áreas hipotalámicas ventromediales

Por su parte, los núcleos ventromediales del hipotálamo no están *per se* implicados en los mecanismos de la alimentación, aunque es cierto que la lesión electrolítica bilateral de los mismos conduce a una situación de hiperfagia y obesidad. Se considera que en los núcleos ventromediales hipotalámicos se asienta un centro regulador involucrado

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en el control de la utilización y restauración de los depósitos grasos corporales (centro liporregulador). De esta forma, su destrucción provoca un aumento de los depósitos grasos y el desarrollo de obesidad, debido a la instauración de una lipogenesis primaria sostenida.

Una serie de trabajos realizados en los años setenta pusieron de manifiesto la relación de la liporregulación con un patrón neuroendocrino por un lado, y con el patrón alimentario por otro, en función de los ciclos sueño-vigilia. De este modo, existiría un patrón de regulación lipogénesis-lipólisis con un balance positivo de energía durante la noche para animales de hábitos nocturnos, ya que la ingesta de alimentos acumulada durante ese período excede las pérdidas energéticas. El cociente respiratorio indica que tiene lugar una lipogénesis activa, confirmada también por el aumento de los depósitos grasos y el peso corporal que acontece durante la noche. Durante la fase luminosa se observa todo lo contrario: la ingestión de alimento es menor que las pérdidas calóricas, lo que conduce a un balance energético negativo durante el día. Una disminución en el cociente respiratorio, una pérdida de peso corporal y la disminución de los depósitos grasos son, así mismo, indicadores de que tiene lugar una lipólisis sostenida durante este período. Todo lo contrario ocurre en los de hábitos diurnos; las comidas son más frecuentes durante el día que durante la noche al estar invertidos los ciclos lipogénesis-lipólisis.

Tras este patrón de regulación lipogénesis-lipólisis, subyace otro patrón neuroendocrino programado centralmente. Así, durante la noche en animales nocturnos y durante el día en animales diurnos, se incrementa la tasa de utilización de la glucosa, la liberación de insulina en respuesta a la glucosa circulante y la sensibilidad tisular a la insulina. Por el contrario, durante el día se observa una tendencia opuesta que se asemeja a una ligera condición diabética: intolerancia a la glucosa, hipoinsulinismo e insensibilidad a la insulina. Finalmente, la administración de insulina a ratas durante el día produce de forma inmediata un patrón de comidas idéntico al observado normalmente durante la noche, y la administración durante la noche de adrenalina reproduce un patrón alimentario típico de fase luminosa, sin ningún tiempo de latencia.

Todas estas pruebas permiten concluir que, en última instancia, la frecuencia de iniciación de la ingesta depende del nivel de utilización periférica de la glucosa, que se acelera por la lipogénesis y se ve disminuida por la movilización de los depósitos grasos corporales bajo el control de los núcleos ventromediales del hipotálamo. Indican al mismo tiempo la existencia de un ciclo neuroendocrino y del patrón resultante de lipogénesis-lipólisis. Por tanto, podemos decir que existe una interrelación entre hipotálamo ventromedial y lateral, en la que el hipotálamo ventromedial ejerce una acción indirecta sobre el nivel de estimulación del hipotálamo lateral y, por tanto, sobre el hambre y la saciedad.

Otros elementos centrales que participan en la regulación del apetito y de la ingesta

Se ha señalado que otros núcleos hipotalámicos (arqueado, paraventricular y dorsomedial, y el hipotálamo prefornical) cumplen funciones moduladoras de la ingesta, emitiendo conexiones hacia el núcleo ventromedial (figura 41.3), aunque su importancia podría ser menor. En el núcleo arqueado convergen las señales del tubo digestivo y el tejido adiposo, que informan del estado nutricional y permiten controlar adecuadamente la ingesta mediante la inducción (efecto orexigénico) o supresión (efecto anorexigénico) del hambre. En esta zona hay discontinuidad en la barrera hematoencefálica, lo que permite que puedan acceder determinados compuestos transportados en la sangre y ser detectados. Estos núcleos también modulan la secreción de determinadas hormonas, como las hormonas tiroideas, adrenales y pancreáticas, que tienen acciones importantes en la regulación del equilibrio y metabolismo energético. Existe además la posibilidad de que el núcleo supraquiasmático pueda tener conexiones con las regiones del hipotálamo que regulan el apetito. De hecho se ha observado un patrón circadiano en la generación de neurotransmisores en el núcleo ventromedial.

Además, en la ingesta de alimentos intervienen estructuras localizadas en el tronco del encéfalo (donde se controla la masticación, la salivación, la deglución y la motilidad intestinal), que modularían el proceso mecánico de la ingesta de alimento. Por otra parte, el núcleo dorsal del vago, el núcleo lateral parabraquial y el núcleo del haz solitario podrían estar implicados en el control adrenérgico que se cree estimula la lipólisis y el gasto calórico en el tejido adiposo.

La amígdala y la corteza prefrontal parecen tener efecto sobre el apetito y la conducta alimentaria. La recompensa obtenida por los alimentos puede actuar como un estímulo para iniciar la ingesta, incluso en ausencia de un déficit de energía. La sensación de recompensa también se ve influenciada por la energía de los alimentos ingeridos, así como por la palatabilidad de los mismos. El circuito de recompensa es complejo e involucra interacciones

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

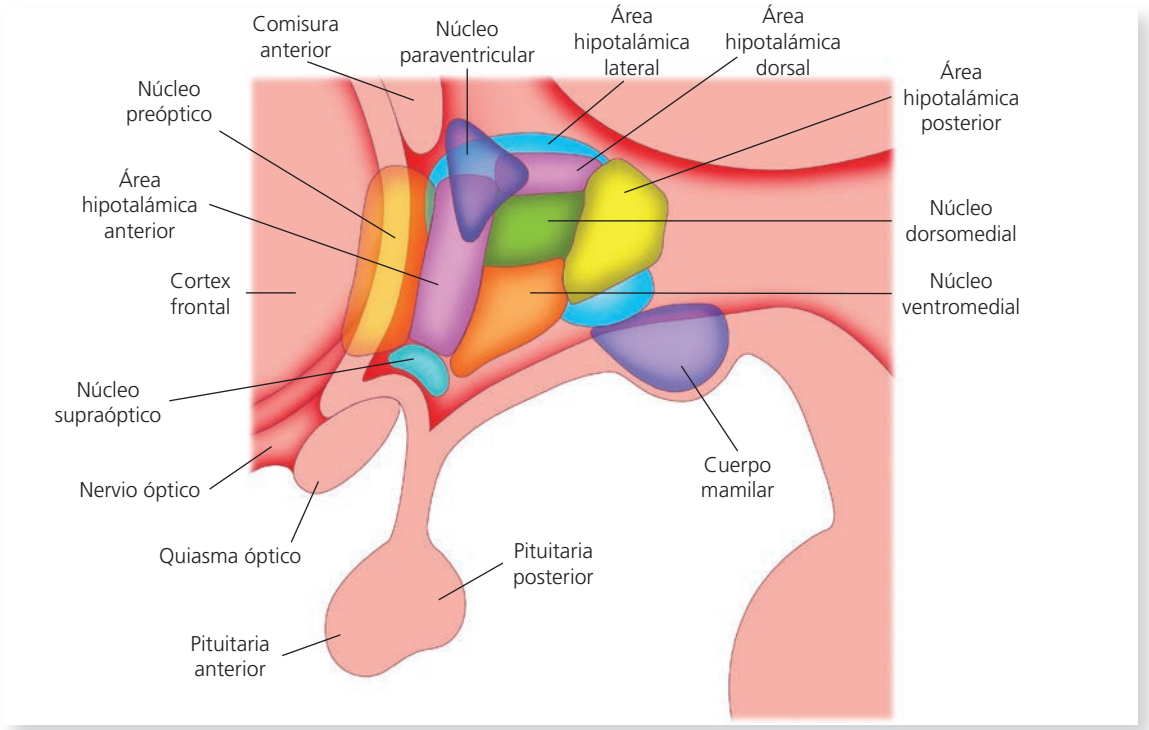


Figura 41.3 Núcleos hipotalámicos.

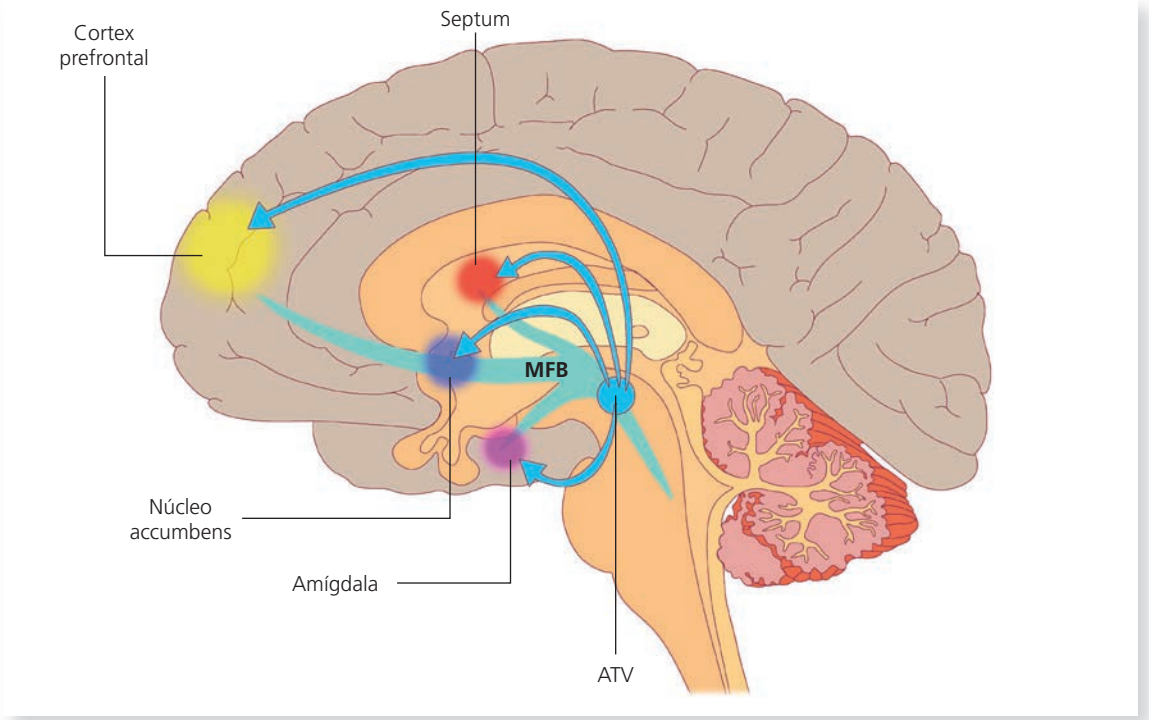


Figura 41.4 Esquema del encéfalo mostrando la corteza prefrontal y la localización de la amígdala y el núcleo accumbens.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

entre varios sistemas de señalización, en los que los opioides y la dopamina juegan un papel fundamental. Se ha observado hipofagia fatal en ratones a los que les falta dopamina, y que la sustitución de dopamina por medio de terapia génica restablece la ingesta.

El núcleo accumbens es un componente importante de los circuitos de recompensa. Las inyecciones de agonistas opiáceos y de dopamina en esta región estimulan la ingestión de alimentos altamente palatables. El efecto contrario se espera de la administración de antagonistas de estos receptores. Las conexiones gabaérgicas recíprocas existentes entre el núcleo accumbens y el área hipotalámica lateral pueden mediar en la búsqueda de placer, por la desinhibición de las neuronas del área hipotalámica lateral. A su vez, estas neuronas pueden influir recíprocamente en todos estos circuitos de recompensa, modulando su actividad.

Finalmente, aquellos sistemas en los que están implicados los endocannabinoides y la serotonina también pueden ser capaces de modular los circuitos de recompensa y la ingesta.

INICIO DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

Parece lógico pensar que el inicio de la comida es el reflejo de una situación de deficiencia metabólica cuya corrección se espera conseguir mediante la ingestión de alimentos. De esta manera, debería existir un nutriente o conjunto de nutrientes (azúcares, proteínas o grasas), cuyas concentraciones plasmáticas son detectadas continuamente por el organismo. De ser así, la pregunta que surge está en relación con la naturaleza de la señal específica generada por esta deficiencia, la cual actuaría como un estímulo sistémico para comer, es decir, una señal de hambre.

Según la teoría lipostática, serían las pequeñas concentraciones plasmáticas de ciertas moléculas de composición grasa, como ácidos grasos, glicerol o 3-hidroxibutirato, moléculas que podrían ofrecer información acerca de las reservas grasas existentes en el organismo, las responsables del inicio de la ingestión de alimentos. Sin embargo, la inyección de ácidos grasos libres no modifica la ingestión en ratas, y la estrecha relación que existe entre el metabolismo lipídico y los cambios en la ingestión de alimentos no aporta ninguna prueba sobre el papel de los ácidos grasos *per se* en la estimulación del apetito.

En cuanto a las proteínas, o más concretamente a los aminoácidos, la teoría aminostática defiende que las relaciones plasmáticas entre dos aminoácidos específicos, triptófano y tirosina, y los de cadena neutra determinan el inicio de la comida basándose en la dependencia de la síntesis de serotonina y catecolaminas, neurotransmisores que parecen participar en el funcionamiento de las estructuras nerviosas que regulan la ingestión de alimentos. Sin embargo, no existen indicios de que un cambio experimental en el espectro de aminoácidos circulantes pueda afectar el patrón alimentario de forma sustancial. Una infusión de aminoácidos en la circulación hepática puede reducir la ingestión de alimentos, pero la mayoría de los efectos de los aminoácidos en el hígado pueden relacionarse con su oxidación. Con ello no se pretende negar la capacidad que tienen los animales para detectar una deficiencia o un exceso de aminoácidos y modificar la dieta convenientemente.

Después de numerosas investigaciones se ha concluido que estos agentes no pueden ser considerados una señal de hambre, y la mayoría de los estudios se centran en la correlación entre homeostasis de la glucosa y alimentación (teoría glucostática). Esta teoría metabólica defiende que los animales comen para mantener una constancia relativa en la concentración de glucosa plasmática, y que poseen sensibilidad nerviosa central para la glucosa. Se ha comprobado que, al menos en ratas alimentadas *ad libitum*, cada episodio de comida se ve precedido de una disminución de un 6-8 % en las concentraciones de glucosa sanguínea, la cual se inicia unos minutos antes de que el animal empiece a comer. La glucemia sigue disminuyendo durante los primeros minutos en los que el animal está comiendo, y luego se incrementa y se mantiene elevada durante el período de absorción, para finalmente retornar a los niveles anteriores. Esta transitoria hipoglucemia puede ocasionar una reducción repentina en el aporte de glucosa a quimiorreceptores específicos (localizados en el encéfalo) y ser consecuentemente la señal de hambre que dispara la ingestión de alimentos.

Teóricamente es posible que la hipoglucemia tenga lugar cuando disminuya la concentración de glucógeno hepático o cuando lo haga el depósito intestinal de glucosa, es decir, la comida previa considerada como un almacén para el suministro portal prehepático. En contra de la primera posibilidad, se ha comprobado que el contenido de glucógeno hepático aumenta entre comida y comida precisamente en el período en que estas son más frecuentes (durante el período de luz en animales diurnos y durante el periodo de oscuridad en animales nocturnos). Sin embargo, la segunda posibilidad explicaría la correlación posprandial que tiene lugar entre el tamaño de una comida y la duración del posterior período de saciedad, siendo la cons-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tancia de esta correlación el resultado del balance entre el depósito energético representado por una comida y la tasa metabólica desde el comienzo de la misma hasta el inicio de la siguiente.

La causa de que la correlación posprandial en animales diurnos sea elevada durante el período de luz y baja durante el período de oscuridad se debe al funcionamiento de un mecanismo liporregulador que actúa limitando la utilización y almacenamiento de las grasas corporales dentro de un estrecho margen.

Durante el día tiene lugar una lipogénesis activa (figura 41.5), con lo que parte de los nutrientes energéticos se desvían hacia los compartimentos adiposos, donde quedan almacenados, desapareciendo así de la reserva disponible para cubrir el metabolismo de los tejidos no adiposos. Mientras tanto, durante la noche lo que acontece es una lipólisis sostenida. Consecuentemente, durante este período los tejidos disponen no solo de los nutrientes ingeridos en las comidas esporádicas que se realizan, sino además de metabolitos lipídicos, lo cual hace que el inicio de cada comida sea menos dependiente de la anterior produciendo una mayor duración de los períodos de ayuno entre comidas.

Otra posibilidad que se plantea es que una disminución en la oxidación de los nutrientes se puede correlacionar con la sensación de hambre y su aumento con la saciedad, aunque esta hipótesis estaría estrechamente relacionada con las teorías anteriores. El cambio en algún metabolito de la oxidación de la glucosa a nivel hepático podría convertirse en una señal que regule la conducta alimentaria. Mientras que el glicerol o el malato disminuyen el hambre, sus productos de oxidación no tienen ningún efecto. Junto a ello, la oxidación de lactato a piruvato, y la de este a acetil-CoA son señales de saciedad. En general, se podría aceptar que la oxidación de determinados compuestos en la mitocondria podría dar lugar a la generación de equivalentes reducidos en estos orgánulos, lo que podría ser un factor común que regule la ingesta. En este proceso, la elevación de la ratio ATP/ADP y de la actividad de la bomba Na^+/K^+-ATPasa de la membrana celular incrementará las señales de saciedad que llegan desde el hígado al hipotálamo. Esta teoría se la conoce como teoría energostática.

Por último, no debemos olvidar que la palatabilidad, que como veremos más adelante ejerce un papel primordial en el tamaño y finalización de una comida (saciación), también interviene en la iniciación de la misma, de manera que se puede afirmar que la ingestión oral es el resultado de una acción sinérgica entre la estimulación sistémica interna y la estimulación sensorial externa, y de sus supresiones respectivas por los alimentos ingeridos (figura 41.6).

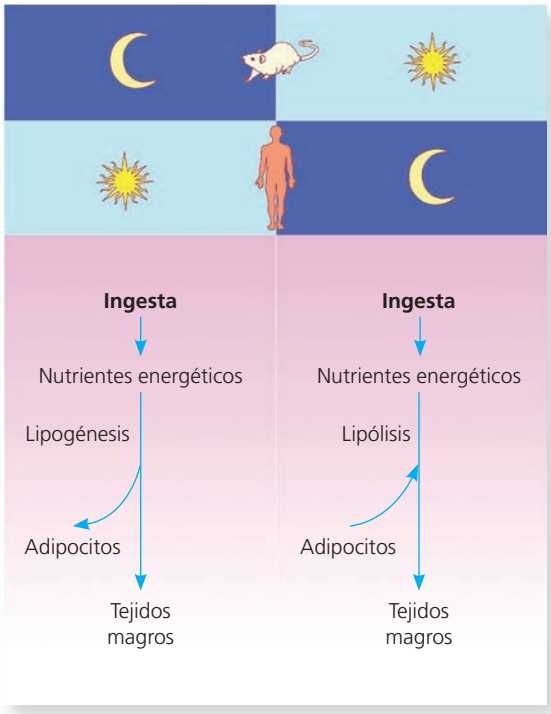


Figura 41.5 Teoría lipogénica de la regulación de la ingesta.

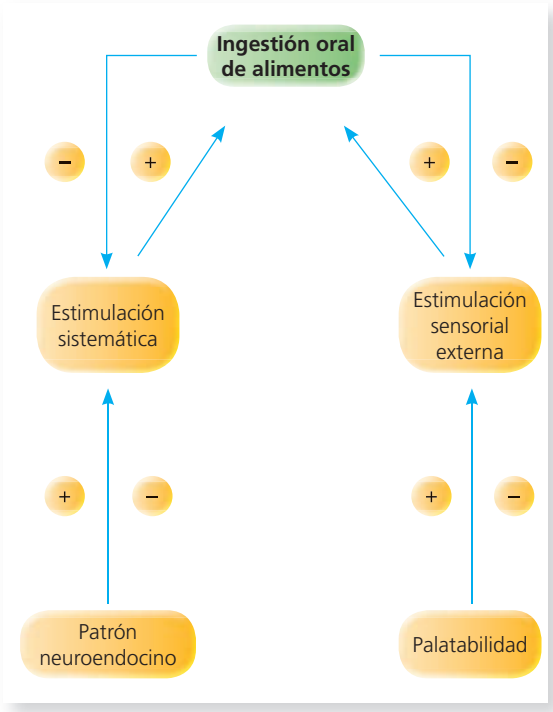


Figura 41.6 Sinergismo entre estímulos sistémicos y sensoriales en la regulación de la ingestión.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En relación con la temperatura ambiental, se ha comprobado que un animal se alimenta más cuando se ve sometido al frío, mientras que reduce su ingesta cuando se eleva la temperatura ambiente. La explicación para estas observaciones está en la interacción que se produce a nivel del hipotálamo entre los centros reguladores de la temperatura y del apetito. Es lógico, además, pensar que ante temperaturas ambientales bajas se eleva la tasa metabólica, con lo que se necesita más energía para el mantenimiento del organismo y para la fabricación de una cubierta grasa protectora. Sin embargo, no existen pruebas convincentes de que, dentro de un rango de temperaturas ambientales, un cambio inducido en la temperatura corporal pueda estimular el apetito, como tampoco se observan variaciones en la ingestión como consecuencia de una caída del oxígeno disponible y del que se haya consumido.

SACIEDAD

El otro sistema de control que participaría en la regulación de la ingestión de alimentos es el que determina el tamaño de una comida, es decir, la cantidad de alimento que se ingiere desde el inicio hasta la finalización de un episodio alimentario. Este sistema de control, distinto al implicado en la iniciación de la comida, entra en funcionamiento una vez que el animal ha comenzado a comer, para determinar así la saciación como resultado de la ingestión de una cantidad adecuada de alimento. Dentro de los factores que regulan la saciedad podemos diferenciar señales preabsortivas y señales postabsortivas.

En relación con el tamaño de la ingesta hemos de tener presente que: 1) El tamaño de una comida es independiente de la duración del período previo de ayuno en condiciones *ad libitum*, pero depende de él tras la imposición de la privación de alimento. 2) La cantidad de alimento ingerido en una comida antes de la completa saciación depende en gran medida de un determinante de cada alimento, su palatabilidad, específica de sus cualidades orosensoriales pero no de sus propiedades nutritivas. 3) A pesar de que no existe una relación entre propiedades sensoriales y nutritivas, las respuestas a las propiedades organolépticas de alimentos habitualmente presentes en la dieta de una especie animal son, no obstante, muy ajustadas a las propiedades nutritivas de los mismos y a las necesidades metabólicas del animal que los ingiere. 4) El final de una comida ocurre antes de que se haya absorbido una parte sustancial del alimento ingerido. Por tanto, aunque la privación de alimentos afecte al tamaño de la primera comida que se realiza tras el período de privación, la compensación metabólica que se consigue con la ingestión de alimentos de un déficit metabólico presente al inicio de la comida no puede argumentarse como factor determinante del tamaño de esta.

En la ingesta, el proceso normal que siguen los alimentos contempla su masticación y/o deglución, su entrada en la cavidad gástrica y posteriormente en el intestino, y la llegada final de los nutrientes liberados tras la digestión al compartimiento sistémico. Por ello, es lógico pensar que, dentro de las señales preabsortivas, la acción de los alimentos en los diferentes compartimentos del tracto digestivo (boca, estómago, intestino), y más allá de él, pueda contrarrestar el estímulo iniciador de una comida, produciendo así la saciedad (figura 41.7). Existen tres tipos de receptores que pueden activarse con la llegada del alimento al tubo digestivo: receptores mecánicos de distensión, osmorreceptores y quimiorreceptores. Además, a nivel gastrointestinal se han identificado varias moléculas peptídicas implicadas en la inducción a la saciedad, y cuya síntesis y secreción es proporcional a la cantidad de comida ingerida.

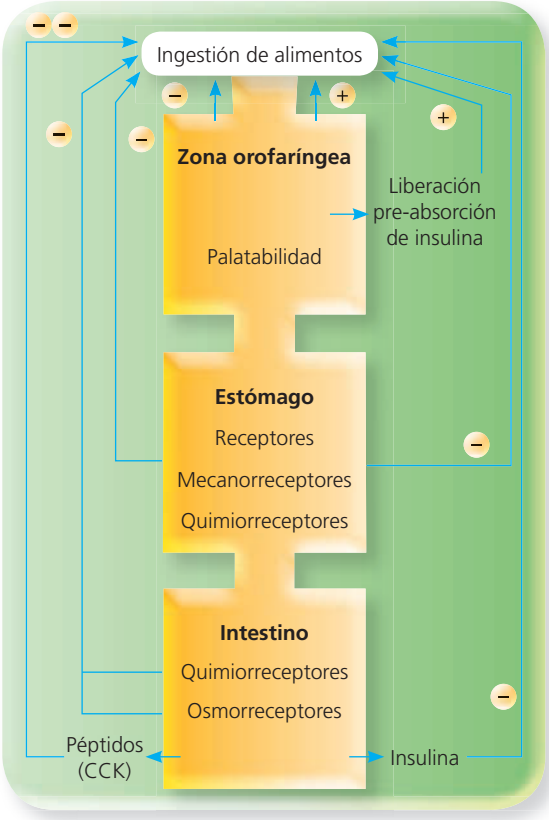


Figura 41.7 Factores postprandiales que afectan al proceso de saciación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Estas constituirían las señales postabsortivas. Sus mecanismos de actuación son variables, pudiendo actuar localmente a través de vías nerviosas (nervio vago) o bien ser liberados al torrente sanguíneo. La información que dichos péptidos proporcionan llega hasta al núcleo del tracto solitario. Desde dicha región, la información será transmitida a su vez hacia el hipotálamo.

En el primer grupo de señales, las preabsortivas, el papel de la estimulación orofaríngea en la facilitación inicial de la ingestión y en su progresiva inhibición está plenamente demostrado. Este mecanismo se sustenta en la existencia de unos receptores orofaríngeos que controlan el volumen calórico total ingerido con cada ingesta, generando así señales para la culminación de la misma. La acción postingestión de los alimentos actúa como estímulo no condicionado, regulando los efectos del alimento en la boca, tanto los que estimulan como los que sacian.

Se ha comprobado que dietas isocalóricas, pero de diferente palatabilidad, son consumidas por los animales en cantidades diferentes. Además, la cantidad total de alimento ingerido durante un episodio alimentario aumenta con la disponibilidad de alimentos variados. Por otro lado, se ha demostrado que la ingestión oral de soluciones glucosadas o sacarínicas da lugar a una rápida y transitoria elevación, previa a la absorción, de la concentración plasmática de insulina, mediada vagamente, siendo esta respuesta proporcional a la palatabilidad de lo ingerido y estando en relación directa con el tamaño de la comida. Por tanto, esta elevación de la insulina plasmática puede acentuar la condición metabólica que disparó el inicio de la ingestión. Muchos autores han sugerido la existencia de un condicionamiento de la palatabilidad por el hecho de que, aunque no existe correlación entre las propiedades sensoriales de un alimento y su valor nutritivo, la ingestión en respuesta a las propiedades olfativas y gustativas se ajusta tanto a sus propiedades nutritivas como a las demandas metabólicas del organismo.

Pero el proceso normal de saciación requiere, además de la boca, el concurso del estómago e intestino, como lo demuestra el hecho de que animales a los que se les ha practicado una fístula esofágica, que imposibilita el llenado gástrico, alcanzan la saciación mucho más tarde que los normales. Parece evidente que la distensión gástrica participa señalando la saciedad. Estudios llevados a cabo en animales de experimentación han puesto de manifiesto que en el estómago se da una considerable presencia de mecanorreceptores que incrementan su nivel de descarga cuando se distiende el órgano, si bien la saciedad conseguida con la estimulación de los mismos difiere de la que se alcanza con la presencia de alimento en el estómago, por lo que no se descarta el posible papel de otros receptores gástricos (quimiorreceptores) en el proceso. Su estimulación podría ser la causa de la liberación de péptidos al torrente sanguíneo, que en última instancia podrían contribuir también a la saciación. La velocidad de vaciamiento gástrico también influye en las señales de saciedad.

El papel del intestino delgado en el proceso de saciación no es nada despreciable. Las infusiones parenterales de glucosa en el perro y el cerdo son mucho menos eficaces que las equivalentes infusiones gastrointestinales, y en la rata la infusión de glucosa en el intestino delgado inhibe la ingesta fisiológicamente.

Los registros obtenidos en fibras aferentes vagales han demostrado la presencia de receptores específicos que responden a glucosa, aminoácidos, ácidos y álcalis, y de receptores multimodales que responden a estímulos osmóticos en el intestino delgado. Si bien los estímulos osmóticos afectan a receptores distintos de los quimiorreceptores específicos, tanto el vaciado como la ingestión se reducen igualmente por la glucosa y por una carga osmótica equivalente de cloruro sódico, aunque en algunos casos (por ejemplo, en el conejo) una solución isotónica de glucosa, pero no una solución salina, es capaz de reducir la ingesta. En ratas, las infusiones intravenosas prolongadas de lípidos emulsionados solo inhiben la ingestión equivalente al 40 % de la energía infundida, mientras que en cerdos las emulsiones de lípidos infundidas en el duodeno son más eficaces que las grasas no emulsionadas, y provocan un mayor efecto en la reducción de la ingestión y en el vaciamiento que el esperado en función de la energía infundida, probablemente debido a su rápida digestión a monoacilglicerol; las grasas emulsionadas inhiben la ingesta de acuerdo con su valor energético solo cuando se infunden en el estómago, lo que indica que el vaciado gástrico está implicado en estas respuestas. En rumiantes, los ácidos grasos volátiles de cadena corta, que constituyen su mayor fuente de energía, se absorben fundamentalmente en rumen y omaso. La cavidad retículo-ruminal contiene tanto quimiorreceptores como tensorreceptores, siendo los quimiorreceptores sensibles a los ácidos grasos volátiles.

Por último, hemos de señalar que los factores posteriores a la absorción, o al menos los que se presentan antes de la finalización de la comida están posiblemente asociados con el patrón de estímulos que determina el tamaño de la misma. A nivel gastrointestinal, se han identificado diversas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

moléculas implicadas en la inducción a la saciedad, y cuya síntesis y secreción está relacionada con la cantidad de comida ingerida. Estas sustancias se constituyen como mensajeros, cuyo mecanismo de acción es variable, ya que pueden actuar directa o indirectamente pero de forma concertada, a nivel local o sobre los centros hipotalámicos que regulan el hambre y la saciedad (ver más adelante los factores periféricos que intervienen en la regulación del apetito).

MENSAJEROS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

Dentro de este equilibrio de nutrientes, indispensables en el organismo para su correcto funcionamiento y supervivencia, y conocidos los centros hipotalámicos relacionados con el hambre y la saciedad, hoy sabemos que la regulación energética llevada a cabo por el hipotálamo se realiza mediante la interacción de una serie de mensajeros (neurotransmisores, hormonas…) con las neuronas de los núcleos funcionales del hipotálamo de una manera dual. Algunas sustancias estimulan el apetito y otras lo inhiben.

Péptidos centrales orexigénicos

- Neuropeptido Y (NPY): es un péptido de 36 aminoácidos, miembro de la familia del polipéptido pancreático, con funciones múltiples tanto en el sistema nervioso central como en órganos periféricos. Su efecto es anabólico y tiene una acción estimulante del apetito. También disminuye el gasto de energía e induce la síntesis de enzimas lipogénicas en el hígado y en el tejido adiposo. Se sintetiza en el núcleo arqueado del hipotálamo y es transportado al núcleo paraventricular, donde ejerce su acción de control de la ingesta. Su liberación se activa cuando se reducen las reservas energéticas del organismo. Especialmente, la secreción del NPY se incrementa ante la disminución de la reserva de grasa y cuando las hormonas leptina e insulina presentan bajas concentraciones circulantes.
- AGRP: es un péptido identificado en el gen AGRP (también conocido como proteína relacionada con agouti). Es sintetizado en el núcleo arqueado y su expresión es regulada positivamente por el ayuno y la deficiencia de leptina. Es un antagonista de los receptores de melanocortina (concretamente de los tipos MC3 y MC4) y estimula el apetito al bloquear el receptor de melanocortina en el núcleo paraventricular.
- Orexina: también llamada hipocreatina. Se han descrito dos tipos (A y B), y se trata de unos neuropéptidos con acciones estimulantes del apetito. Son creados en el hipotálamo lateral y posterior, desde donde se envían proyecciones a otras partes del cerebro, relacionadas con la alimentación, la excitación y la atención. Las neuronas productoras de orexina también han sido identificadas en el tracto gastrointestinal, donde parece que actúa junto con la leptina. Por ejemplo, se han encontrado en la mucosa gástrica, intestino y páncreas. Estas células son inhibidas por la leptina y son activadas por la ghrelina y la hipoglucemia.
- Hormona concentradora de melanina (MCH): es un péptido de 19 aminoácidos producido el área hipotalámica lateral. Sus concentraciones plasmáticas se incrementan durante períodos de ayuno y en respuesta a un déficit de las concentraciones de leptina. Es un antagonista funcional de la melanocortina, por lo que estimula la ingesta.

Existen otros compuestos con acciones menos potentes que los citados anteriormente. Entre ellos podemos mencionar los opioides endógenos. La ß-endorfina proviene del precursor proopiomelanocortina (POMC). Son estimulantes del apetito, aunque el efecto tiene corta duración. La galanina es un péptido de 29 aminoácidos, con efecto orexigénico al inyectarse en distintos núcleos del hipotálamo y la amígdala. Los aminoácidos excitatorios como el glutamato y el ácido γ-aminobutírico (GABA) son los neurotransmisores más abundantes en el hipotálamo y también tienen efecto orexigénico inyectados en el hipotálamo lateral.

Péptidos centrales anorexigénicos

- Hormona estimulante de los melanocitos (α-MSH): es un péptido de gran tamaño, derivado de la proopiomelanocortina (POMC), sintetizado en el núcleo arqueado del hipotálamo. La POMC es una macromolécula precursora de corticotrofina y de péptidos relacionados con el control del dolor, la homeostasis energética y la pigmentación de la piel (factor estimulante de melanocitos). Tras ser cortada, la POMC da origen a péptidos más pequeños como la hormona estimulante de los melanocitos–alfa (α-MSH), que tiene efecto catabólico, suprimiendo la ingesta. La α-MSH ejerce sus efectos tras su unión a receptores de la familia de las melanocortinas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(fundamentalmente los tipos MC3 y MC4), en el núcleo paraventricular. La activación de estos receptores reduce la ingesta y eleva el consumo de energía. Parece claro que las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo son el lugar de acción de señales que proceden del aparato gastrointestinal, como la ghrelina, la insulina o la colecistocinina; además son punto de acción de la leptina.

- CART: la molécula de POMC también contiene un péptido relacionado con la cocaína y anfetamina (CART). Su efecto es catabólico: reduce la ingesta, promoviendo un balance energético negativo.
- Hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y hormona liberadora de tirotropina (TRH): se expresan en diversos sitios del sistema nervioso. Son sintetizadas por las neuronas del núcleo paraventricular. La CRH reduce la ingesta, posiblemente actuando como mediador en algún punto de la vía actuación de la melanocortina. Aumenta, además, el gasto energético a expensas de la activación del sistema nervioso simpático. Es posible que su efecto anorexigénico se manifieste especialmente en condiciones de estrés. Se ha señalado el núcleo hipotalámico paraventricular como el lugar de acción de la hormona. Ambas hormonas han sido identificadas por su implicación o mediación en los efectos de la leptina, ya que se ha observado que su síntesis en el hipotálamo aumenta la respuesta a la leptina.
- Urocortina: es un potente péptido anorexígeno de 40 aminoácidos, que pertenece a la familia de factores liberadores de corticotropina. Se trata de un neuropéptido, recientemente aislado, que parece tener un comportamiento diferente al de CRH ya que, mientras la CRH es un potente agente ansiogénico, la urocortina no induce estrés ni provoca ansiedad. Investigaciones realizadas en el laboratorio han permitido demostrar que la inyección intracerebroventricular de urocortina reduce el apetito y el peso corporal. Su administración en ratas hace que los animales consuman cantidades considerablemente menores de alimentos. La reducción del apetito que se observó estaba directamente relacionada con la dosis de urocortina que se administró a los animales.
- Péptido similar al glucagón (GLP-2): es un péptido perteneciente a la familia del glucagón/secretina. Es producido en las células del íleo distal y del colon, pero además se localiza en distintos sitios del cerebro, con origen aparente en la región caudal del núcleo del haz solitario. El péptido generado en el tracto gastrointestinal recibe la nomenclatura GLP-1, mientras que GLP-2 es el que se ha descrito en el cerebro. Estudios realizados con antagonistas de su receptor indican que el GLP-2 inhibe el apetito.

Finalmente, existen otras sustancias que afectan el apetito a nivel central: la neurotensina inhibe el apetito, y se ha propuesto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF), el péptido liberador de prolactina (PrRP) y el péptido similar a la galanina (GALP) pueden modular el eje ingesta-saciedad.

FACTORES PERIFÉRICOS QUE INTERVIENEN EN LA REGULACIÓN DEL APETITO

Se conocen numerosas sustancias, producidas fuera del sistema nervioso central, que intervienen en la regulación del apetito. Casi todos son péptidos, de los que podemos destacar la colecistocinina (CCK), la bombesina, el péptido similar al glucagón (GLP), la enterostatina, el péptido intestinal Y (PYY), el polipéptido pancreático, la amilina, la insulina, la leptina y la ghrelina. Con la excepción de la ghrelina, estos factores inhiben el apetito. Por otra parte, la glucosa aumenta o reduce el apetito en función de sus concentraciones en sangre. Estas señales periféricas llegan a los núcleos reguladores del apetito en el sistema nervioso central, bien vía sanguínea o bien a través de la estimulación del nervio vago.

Colecistocinina. La secreción de colecistocinina (CCK) se produce en respuesta a la estimulación de las células I de la pared del duodeno y del yeyuno por la presencia de alimentos provenientes del estómago, sobre todo de grasas, y actúa inhibiendo el vaciado gástrico, lo que produciría la sensación de saciedad. La administración de CCK exógena disminuye la ingestión de alimentos de todas las especies estudiadas, incluidos ratón, rata, mono, conejo, oveja y cerdo. Si bien si las dosis ensayadas fueron farmacológicas, en el caso del cerdo la dosis de CCK administrada se calculó para igualar las concentraciones circulantes de esta hormona que se alcanzan durante una comida. Por lo que se acepta que, en general, la CCK reduce el tamaño de la comida en todas las especies.

La CCK está presente tanto en el tracto gastrointestinal como en el cerebro, existiendo dos tipos de receptores para la misma. El tipo A (alimentario), está presente principalmente en periferia, concretamente a nivel de las terminales aferentes vagales, desde donde estimulan la transmisión nerviosa en-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

viando un mensaje de saciedad al núcleo del tracto solitario. Estos receptores también están presentes en el páncreas, la vesícula biliar y el píloro (donde provoca contracción). Además, los podemos encontrar en múltiples localizaciones del sistema nervioso central, destacando el núcleo del tracto solitario, el área postrema y el hipotálamo dorsomedial. El tipo B se encuentra a nivel cerebral. La conclusión a la que se ha llegado es que la CCK y los receptores tipo A, localizados en el cerebro, están implicados en la regulación de la ingestión sólida de alimentos, ejerciendo un efecto anorexígeno; mientras que los receptores tipo B no tienen ningún papel en este control.

Péptido similar al glucagón (GLP-1). Es secretado en respuesta a la presencia de alimento en el intestino delgado. Es sintetizado en forma de perproglucagón en las células L del íleo distal y del colon. Tiene efecto anorexigénico. La respuesta inducida por el GLP-1 es bloqueada si se secciona el nervio vago. Es probable que el GLP-1, a través de las fibras aferentes del nervio vago, envíe la señal anorexigénica al núcleo del tracto solitario, desde donde parten proyecciones hacia las neuronas del núcleo arqueado que estimulan la liberación de POMC y CART, con lo que se inhibe la ingestión de alimentos. La reducción del apetito inducida por GLP-1 también puede verse favorecida por otras acciones del GLP-1 en el tracto gastrointestinal, ya que inhibe la secreción de ácido gástrico inducida por la ingestión de alimentos, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la distensión gástrica, con lo que se crea sensación de saciedad. GLP-1 también aumenta la secreción pancreática de insulina.

Insulina. Existen receptores de insulina ubicados en áreas cerebrales hipotalámicas, y por ello se piensa que participa en la regulación de la ingesta de alimentos. Existen evidencias convincentes de su participación en la saciedad. Se ha comprobado que la administración de insulina a nivel del sistema nervioso central tiene efecto anorexígeno y una consiguiente pérdida de peso corporal. Además, se ha demostrado en ratones modificados genéticamente que la ausencia de receptores para insulina induce obesidad ligada a la dieta. Por otro lado, la elevación en la insulinemia, su declive y su magnitud pueden ser el determinante final de un episodio de ingestión. De hecho, en el cerdo la inyección de pequeñas cantidades de insulina durante una comida reduce el tamaño de esta.

Péptido YY. Es una hormona compuesta por 36 aminoácidos, perteneciente al mismo grupo que el polipéptido pancreático y neuropéptido Y. Se sintetiza en la porción distal del tracto digestivo, íleon y colon fundamentalmente, en el páncreas, así como en el sistema nervioso central y periférico. Es liberado después de la ingesta de alimentos en proporción al contenido calórico y a la composición de los mismos. Este péptido actúa directamente inhibiendo la liberación del neuropéptido Y, y estimulando la producción de un fragmento del péptido anorexígeno POMC. Además tiene una elevada afinidad hacia los receptores agouti, bloqueando los efectos orexigénicos de estos. Se ha observado que la administración del péptido YY reduce el apetito y la ingesta, tanto en los animales de laboratorio como en el hombre.

Ghrelina. Es un péptido de 28 aminoácidos y con un peso molecular de 3,3 kDa. Este péptido es fabricado por las células oxínticas del fundus del estómago, aunque en menor medida también se sintetiza en células del intestino, en ciertas regiones del sistema nervioso central o en tejidos periféricos (páncreas, riñones, corazón, placenta, sistema inmunitario, gónadas y pulmones). Se sintetiza como preproghrelina, un péptido de mayor tamaño que contiene 117 residuos. Este precursor contiene, además de ghrelina, otro péptido denominado obestatina.

La ghrelina se definió inicialmente como un ligado del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GSH-R). Se denominó con el término ghrelina usando la raíz indoeuropea "ghre" que significa crecer, una vez comprobada su capacidad para estimular la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en la hipófisis. Hoy se sabe que, además de estimular la secreción de GH, la ghrelina participa en la regulación del apetito y del metabolismo energético. La forma más abundante de ghrelina es el péptido de 28 aminoácidos, pero además se han descrito variantes codificadas por el mismo gen como la des-Gln14-ghrelina, que es idéntica en su cadena de residuos a la ghrelina excepto por la ausencia de glutamina en la posición 14, resultando un péptido de 27 aminoácidos. En todos los mamíferos en los que se ha estudiado su secuencia de aminoácidos, la ghrelina presenta un alto grado de similitud.

La ghrelina es la única hormona de origen gastrointestinal con efecto orexigénico, y la molécula con mayor potencia estimuladora del apetito que puede medirse en circulación periférica. Su administración, ya sea central o por vía periférica, produce un incremento, dependiente de la dosis, de la ingesta en roedores. También genera una respuesta hiperfágica en el hombre, incrementando

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la energía consumida y aumenta la sensación de hambre.

Las concentraciones de ghrelina en sangre aumentan antes de las comidas, es decir, en el ayuno, y disminuyen después de las mismas. Su secreción depende en gran medida del aporte de nutrientes, y más concretamente de la ingesta calórica, ya que tras la ingestión de agua no aumentan sus niveles plasmáticos, lo que sugiere que la distensión gástrica no representa un estímulo regulador de su secreción. Este mensajero es también importante en la regulación de la homeostasis energética a largo plazo. Se ha comprobado que la administración periférica o intracerebroventricular crónica de ghrelina induce un incremento del peso corporal, incrementando la adiposidad en roedores. También promueve la diferenciación de los preadipocitos y estimula la adipogénesis. Es interesante destacar que en los pacientes con el síndrome de Prader-Willi (una enfermedad hereditaria caracterizada por obesidad e hiperfagia) las concentraciones de ghrelina se encuentran elevadas, lo que sugiere que existe una alteración en la regulación de las acciones de este péptido.

La ghrelina actúa a través de diferentes mecanismos (figura 41.8). Su estructura determina su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, permitiéndole actuar sobre receptores específicos localizados a este nivel. Se han detectado receptores para ghrelina en el núcleo arqueado y en el hipotálamo ventromedial. La administración central o periférica de ghrelina incrementa la expresión de NPY y AGRP, potentes estimuladores de la ingesta, e inhibe neuronas productoras de POMC y CART. También existen evidencias de que sus acciones podrían estar relacionadas con las orexinas. Su efecto estimulador del apetito desaparece cuando el nervio vago es seccionado, por lo que parece que esta conexión es un importante mediador de su control sobre la ingesta. Se han descrito efectos inhibidores de la secreción de ghrelina por parte de la leptina, la insulina y la somatostatina. Otros péptidos de efecto anorexigénico, como el PYY o la urocortina, poseen un efecto inhibidor de la acción de ghrelina, integrando así una compleja red de señales moduladoras de la ingesta. Finalmente, se ha comprobado que otras zonas extrahipotalámicas podrían expresar receptores para la ghrelina, como por ejemplo el área postrema o el núcleo del tracto solitario; por lo que estas áreas podrían participar también en las acciones de la ghrelina sobre la ingesta. Dentro de la importancia de esta molécula en la regulación de la ingesta alimentaria, se destaca su carácter competitivo con la leptina.

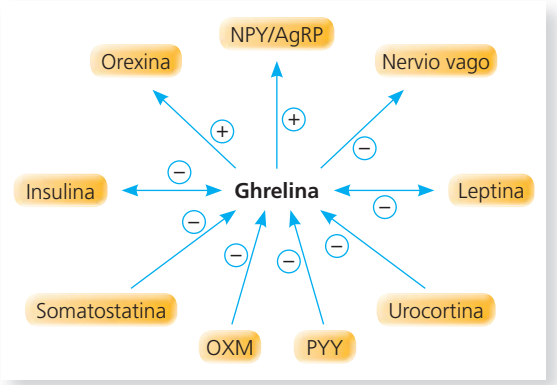


Figura 41.8 Mecanismos reguladores y efectores de la ghrelina.

Obestatina. Como hemos mencionado en el apartado anterior, en el péptido preproghrelina encontramos la secuencia de un péptido de 23 aminoácidos, denominado obestatina. Estudios realizados en ratas indican que la administración de obestatina tiene efectos opuestos a los observados con ghrelina; es decir, induce disminución en la ingesta de alimentos y reducción del peso corporal. Ejerce sus acciones actuando sobre receptores distintos de los de la ghrelina. Sin embargo, sus acciones no están del todo claras, existiendo actualmente controversia acerca de sus efectos fisiológicos.

Otros mensajeros gastrointestinales. Se cree que otras hormonas gastrointestinales son poco o nada efectivas en la reducción de la ingestión de alimentos. La gastrina, que tiene la misma secuencia en el pentapéptido terminal que la CCK, hace más lento el vaciamiento gástrico, pero no afecta a la ingestión voluntaria de alimentos. La bombesina actúa disminuyendo el volumen de alimentos ingerido en cada comida. El glucagón suprime la ingesta, probablemente mediante un mecanismo de actuación vagal, aunque actuando de forma particular sobre las proteínas. La enterostatina, originada en la fragmentación de la lipasa pancreática en el intestino, reduce la duración de las comidas. El polipéptido pancreático, cuyas acciones incluyen retrasar el vaciado gástrico, la inhibición de la contracción de la vesícula biliar y el páncreas, y la atenuación de las secreciones exocrinas, está asociado con el mecanismo denominado "freno ileal", que se manifiesta con la disminución del tránsito intestinal. Tiene, a su vez, un efecto anorexigénico. El polipéptido inhibidor gástrico (GIP), es sintetizado y liberado en respuesta a hidratos de carbono o lípidos fundamentalmente desde las células K del intestino delgado (principalmente en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el duodeno, aunque también en menor cantidad en yeyuno e íleon) y en zonas del sistema nervioso central. Actualmente se conoce con el nombre de polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, debido a su capacidad de inducir la secreción de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Su efecto sobre el control de la ingesta es pequeño, aunque ciertos estudios han relacionado a GIP con la obesidad. La amilina, polipéptido amiloide de los islotes pancreáticos, es cosecretada con la insulina en condiciones basales y en respuesta a los mismos estímulos secretagogos. Existen evidencias a favor de que la amilina podría ser una hormona glucorreguladora, inhibiendo la secreción de insulina y glucagón. Interacciona con el área postrema e induce una reducción en la ingesta de alimentos.

Leptina. Los estudios realizados hasta el momento señalan que el hipotálamo es capaz de vigilar el depósito de grasa a través de las acciones de una hormona llamada leptina. Esta hormona provoca la activación en el organismo de los sistemas efectores catabólicos, conduciendo a la reducción de la adiposidad por medio de una inhibición del apetito. Tiene por tanto un efecto anorexigénico. La leptina se descubrió en 1994, al aislar y clonar el gen (ob) de ratones obesos e indentificar su análogo en el hombre. Su nombre deriva del griego "leptos", que significa delgado. Se trata de un péptido de 167 aminoácidos y 16 kDa, sintetizado en los adipocitos, especialmente por el tejido adiposo blanco y en menor medida por el tejido adiposo marrón, en respuesta a la cantidad de grasa acumulada en su interior. Su secuencia es similar en diferentes especies. Por ejemplo, la leptina del ratón mantiene un 84 % de homología con la leptina del hombre, siendo de un 83 % en el caso de la rata.

La leptina es un miembro de la familia de las citocinas, y se han identificado diferentes variantes de su receptor. Se secreta a la sangre cuando los depósitos de grasa aumentan, indicando por tanto que el organismo debe dejar de ingerir alimento, y genera una sensación de saciedad. Su secreción a la sangre se produce siguiendo un ritmo circadiano, aumenta a lo largo del día y alcanza su máximo nivel a la media noche. Después sus niveles disminuyen gradualmente, para comenzar un nuevo ciclo con la llegada del amanecer. En la secreción de leptina parecen intervenir también otras hormonas. Se ha observado que los glucocorticoides estimulan su síntesis en adipocitos cultivados, aunque los niveles plasmáticos de cortisol y de leptina presentan una relación inversa a lo largo del tiempo. Es decir, concentraciones máximas de cortisol coinciden con concentraciones más bajas de leptina y viceversa. Los niveles de leptina parecen correlacionarse también de forma negativa con los de la GH y los de las hormonas tiroideas.

La leptina ejerce sus acciones a nivel central y periférico. Es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y, una vez en el sistema nervioso central, influye sobre el control del apetito actuando en los núcleos arqueados, paraventriculares y ventromediales, y en el área lateral del hipotálamo. Su acción a estos niveles reduce la producción de los factores orexígenos NPY y AGRP, aumenta la actividad de las neuronas POMC/CART, aumenta la secreción de CRH y α-MSH, y activa también los receptores de melanocortina. La leptina también influye sobre la síntesis de hormonas tiroideas, regulando el gen TRH a través de la vía leptina/α-MSH de las neuronas del núcleo arqueado hacia las neuronas de TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo. En condiciones de ayuno, se reducen los niveles de leptina y se observa una menor actividad de la TRH. La leptina está, además, conectada con otros ejes hormonales, teniendo efectos periféricos en distintos tejidos como pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, testículos, islotes pancreáticos, estómago y células hematopoyéticas, además del propio tejido adiposo. En general, las vías activadas incluyen el metabolismo de los ácidos grasos y los carbohidratos. En el caso del metabolismo lipídico, la leptina estimula la síntesis y oxidación de los ácidos grasos, informando al organismo de la disponibilidad de ácidos grasos, y la utilización de las reservas energéticas. Por ejemplo, la leptina participa en el manejo de las grasas en el hígado, y es un potente estimulante del consumo de grasas en el músculo. En el caso de los carbohidratos, la leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores en los adipocitos, inhibiendo los efectos antilipolítico y lipogénico de la insulina. La leptina y la insulina se regulan mutuamente: la leptina inhibe la producción de insulina en las células beta del páncreas y reduce sus efectos periféricos, mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito. El aumento de la glucemia provoca un aumento en la secreción de insulina, cuyo objetivo es introducir en las células los carbohidratos para su utilización y/o reserva. La insulina contribuye de esta manera a la formación de tejido graso, lo que a su vez aumenta la producción de leptina. Mediante esta interacción se produce un doble estímulo anorexígeno, mediado por ambas hormonas. En estas circunstancias se produce una bajada de la tasa metabólica basal y de la necesidad de energía.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Adiponectina. Es una hormona sintetizada en el tejido adiposo, que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y favorece el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. La adiponectina es una proteína de aproximadamente 30 kDa, compuesta por 247 aminoácidos. La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) estimulan su expresión génica y secreción. Su concentración plasmática aumenta en condiciones de ayuno, y varía de forma inversamente proporcional a la adiposidad en roedores, primates y humanos. Una de las características más importantes de la adiponectina es que, a diferencia de otras sustancias sintetizadas en el tejido adiposo, su expresión en este tejido y su concentración plasmática se reducen en individuos con sobrepeso y obesidad.

Se han encontrado receptores para la adiponectina en tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, hígado, páncreas o tejido adiposo. También se han encontrado receptores de adiponectina en el sistema nervioso central, evidencia de una posible acción central. Investigaciones recientes han demostrado que la adiponectina puede traspasar la barrera hematoencefálica y actuar en el cerebro para reducir el peso corporal. La localización de estos receptores, y sus acciones a este nivel posiblemente sean los responsables de que la administración crónica de adiponectina inhiba la ingesta de alimentos en ratas obesas, observándose un descenso concomitante del peso corporal, de la glucemia y de los lípidos plasmáticos. La adiponectina también parece ser un modulador muy importante de la acción de la insulina, ya que valores reducidos de adiponectina se han asociado con la resistencia periférica a la insulina presente en la diabetes mellitus tipo 2. El efecto de la adiponectina sobre el gasto energético parece estar mediado por el hipotálamo.

Al contrario de lo que sucede con la leptina, la inyección intraventricular de adiponectina carece de efecto sobre la alimentación, pero produce una disminución de la glucemia y aumento en el gasto energético. Finalmente, la adiponectina, al igual que la leptina, aumenta la síntesis de CRH e induce inmunorreactividad en el núcleo paraventricular, lo que sugiere la activación de circuitos autonómicos centrales. También, se ha sugerido un papel de los receptores de melanocortina en la acción central de la adiponectina.

BIBLIOGRAFÍA

- Al Massadi, O.; Lear, P.V.; Muller, T.D.; López, M.; Diéguez, C.; Tschop, M.H.; Nogueiras, R. "Review of novel aspects of the regulation of ghrelin secretion". *Current Drug Metabolism,* 2014; 15: 398-413.
- Álvarez Crespo, M.; González Matías, L.C.; Gil Lozano, M.; Fontans Paz, S.; Romaní Pérez, M.; Vigo Gago, E.; Mallo Ferrer, F. "Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos". *Endocrinología y Nutrición*, 2009; 56(6):317-330.
- Booth, D.A. "Integration of internal and external signals in intake control". *Proceeding of the nutrition society*, 51:21-28, 1992.
- Boss, C.; Roch, C. "Recent trends in orexin research-2010 to 2015". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2015 25: 2875-2887.
- Del Rincón Jarero, J.P. "Ghrelina, un péptido modulador del metabolismo energético". *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2007; Vol. 15, No. 3:138-148.
- Elissondo, N.; Gómez Rosso, L.; Maidana, P.; Brites, F. "Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras". *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 2008; 42 (1): 17-33.
- Forbes, J.M. "Metabolic aspects of satiety". *Proceeding of the nutrition society*, 1992; 51: 13-19.
- González-Jiménez, E.; Schmidt Río-Valle, J. "Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados". *Nutrición Hospitalaria,* 2012; 27(6):1850-1859.
- Keen-Rhinehart, E.; Ondek, K.; Schneider, J.E. "Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior". *Frontiers in Neuroscience,* 2013; 7: 213.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Kim, J.D.; Leyva, S.; Diano, S. "Hormonal regulation of the hypothalamic melanocortin system". *Frontiers in Physiology,* 2014, 5: 480.
- Malacara, J.M. "Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista?". *Revista de Endocrinología y Nutrición,* 2004; Vol. 12, No. 4: pp. 188-198.
- Marić, G.; Gazibara, T.; Zaletel, I.; Labudović Borović, M.; Tomanović, N.; Cirić, M.; Puškaš, N. "The role of gut hormones in appetite regulation (review)". *Acta Physiologica Hungarica*, 2014; 101: 395-407.
- Pinkney, J. "The role of ghrelin in metabolic regulation". *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2014; 17: 497-502.
- Rayner, D.V. "Gastrointestinal satiety in animals other than man". *Proceeding of the nutrition society*, 1992; 51: 1-6.
- Schwartz, G.J.; Azzara, A.V.; Heaner, M.K. "Roles for central leptin receptors in the control of meal size". *Appetite,* 2013; 71: 466-469.
- Ushikai, M.; Asakawa, A.; Sakoguchi, T.; Tanaka, C.; Inui, A. "Centrally administered urocortin 3 inhibits food intake and gastric emptying in mice". *Endocrine,* 2011; 39:113-7.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 42

Transporte de los alimentos en el tracto digestivo

Miguel Ángel Plaza Carrión

Contenidos:

- **Músculo liso gastrointestinal.**
- **Prensión.**
- **Masticación.**
- **Deglución.**
- **Motilidad esofágica.**
- **Motilidad gástrica.**
- **Vómito.**
- **Motilidad del intestino delgado.**
- **Motilidad del intestino grueso.**
- **Defecación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El tracto gastrointestinal (GI) debe digerir el material alimenticio hasta elementos que puedan ser absorbidos por las células de la mucosa intestinal. Para ello son necesarios movimientos que mezclen el alimento ingerido con las secreciones digestivas y que pongan en contacto el contenido luminal con la superficie de la mucosa. El alimento debe ser reducido a partículas muy pequeñas para exponer la máxima superficie de contacto a la actividad enzimática y microbiana. Además, el alimento debe ser transportado a lo largo del tracto digestivo a la velocidad adecuada para que los procesos de digestión y absorción se lleven a cabo de forma eficaz. Por último, los materiales que no son utilizados por el organismo deben ser expulsados fuera de él. Todas estas funciones requieren unos mecanismos de motilidad gastrointestinal que deben estar altamente coordinados.

MÚSCULO LISO GASTROINTESTINAL

La motilidad del tubo digestivo es llevada a cabo por dos capas de células musculares lisas que presenta la pared del tubo digestivo. Debajo de la serosa se encuentra la capa muscular externa longitudinal, que es fina e irregular, y debajo de esta está la capa muscular interna circular, mucho más gruesa y uniforme. Las células musculares están orientadas paralelas al eje longitudinal (capa externa) o al circular (capa interna) del tubo digestivo. En el esófago, la parte más proximal suele ser de músculo estriado. En el estómago proximal (fundus y parte del cuerpo) existe una capa muscular oblicua entre la capa muscular circular y la submucosa, que se fusiona con la capa muscular circular en el esfínter esofágico inferior y en la curvatura mayor del estómago. En el colon existen zonas engrosadas de la capa longitudinal, denominadas tenias colónicas. En la capa mucosa del tubo digestivo existe una capa muy fina de músculo liso, denominada muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*).

La célula muscular lisa gastrointestinal

Las células musculares lisas del tracto GI son pequeñas (500-700 µm de largo) y fusiformes, y están empaquetadas dispuestas unas al lado de las otras. Los filamentos de actina y de miosina son similares a los del músculo estriado, pero son más largos. Los filamentos de actina se anclan a los cuerpos densos del citoplasma y a las áreas densas de la membrana plasmática, que son zonas equivalentes a los discos Z del músculo estriado, donde se acumula α-actinina. Además, en las áreas densas también hay vinculina. El anclaje de los filamentos finos a estas áreas y cuerpos densos, que tienen una distribución dispersa, hace que los miofilamentos no estén alineados paralelos al eje de la fibra y la célula no tiene aspecto estriado, por lo que se denomina músculo liso. Los cuerpos densos y áreas densas están unidos entre sí por un armazón de proteínas: los filamentos intermedios, compuestos por desmina y vimentina.

En las capas musculares circular y longitudinal, las células adyacentes están unidas por fibras de colágeno y elastina. Además, existen uniones especializadas entre las membranas plasmáticas de dos células adyacentes. Por ello la fuerza de contracción se transmite de una célula a otra, constituyendo el acoplamiento mecánico. Además, las células musculares están conectadas entre sí por uniones gap (uniones en hendidura o *gap junctions*) que son zonas de baja resistencia eléctrica donde los iones pueden pasar fácilmente de una célula a otra, pudiéndose transmitir el potencial de acción de una célula a la vecina. Es el acoplamiento eléctrico, que unido al acoplamiento mecánico hace que el músculo liso GI actúe como un sincitio funcional contrayéndose todas las células de una zona a la vez, actuando como una unidad en su conjunto, por lo que se denomina músculo liso unitario. El retículo sarcoplasmático está constituido por vesículas aplanadas independientes: los túbulos sarcoplasmáticos, situados justo debajo de la membrana plasmática, especialmente cerca de pequeñas invaginaciones llamadas caveolas. Está mucho menos desarrollado que en el músculo estriado y almacena mucho menos Ca^{2+}. Por ello, para la contracción muscular se requiere también la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje tipo L ($Ca_V1.2$) de la membrana plasmática, que es el Ca^{2+} que entra durante el potencial de acción.

Las motoneuronas que inervan el músculo no forman placas motoras ni entran en contacto con las fibras musculares. A lo largo de las fibras nerviosas existen ensanchamientos (varicosidades) donde se concentran las vesículas con neurotransmisores. Estos se liberan, difundiendo hasta encontrar los receptores de membrana de las células musculares. Las motoneuronas solamente inervan algunas células musculares y el potencial de acción se va transmitiendo por las uniones gap de célula a célula a las capas más internas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las ondas lentas

Las células musculares GI presentan un potencial de membrana en reposo de -50 a -70 mV, siendo negativo el interior de la membrana. En la mayor parte de la pared del tubo digestivo (desde la parte media del cuerpo gástrico hasta el final del colon), esta diferencia de potencial no se mantiene estable, sino que sufre despolarizaciones espontáneas, rítmicas y transitorias denominadas ondas lentas o ritmo eléctrico de base. La despolarización de la onda lenta es pequeña (de unos 10-20 mV de amplitud), pero acerca el potencial de la membrana al umbral de descarga del potencial de acción y hace que la célula muscular pueda excitarse con un estímulo menor. Las ondas lentas duran 1-2 segundos y, mientras el potencial de la membrana esté por encima del umbral, se desencadenarán potenciales de acción sobre la meseta de la onda lenta, constituyendo en su conjunto la salva de potencial. Cuanto mayor sea el número de potenciales de acción en la salva de potencial sobre la onda lenta, mayor será la contracción asociada (figura 42.1).

Las ondas lentas constituyen los **marcapasos** de las contracciones del tubo digestivo, ya que su frecuencia constituye la máxima frecuencia de contracciones fásicas que se pueden producir. La frecuencia de las ondas lentas es constante en un punto determinado del tubo digestivo, pero varía según la región. En el estómago, suele ser de 4-6/min en especies como el perro, el caballo, el conejo o la oveja. En el intestino delgado, la máxima frecuencia se produce en el duodeno y disminuye caudalmente hasta el íleon distal. En el perro se producen 18/min en el duodeno y 13/min en el íleon. En el colon es al revés, la frecuencia mínima es en el colon proximal y la máxima, en las regiones más distales. Las despolarizaciones de las ondas lentas, y por tanto las contracciones asociadas, se transmiten de una célula a otra a través del tracto GI. Por ello, sincronizan las contracciones de las células de un segmento del tubo digestivo para que se contraiga de forma coordinada y eficaz toda el área a la vez. Además, dirigen la propagación de las contracciones propulsivas, ya que las ondas lentas se transmiten de célula a célula en sentido aboral u oral, determinando que la contracción asociada viaje en el mismo sentido. En el intestino delgado, la velocidad de propagación disminuye con la distancia al píloro. En el perro, las ondas lentas se propagan a 1 cm/s en el estómago, 7-12 cm/s en el duodeno, 5 cm/s en el yeyuno y 0,8 cm/s en el íleon.

La amplitud y, en menor medida, la frecuencia de las ondas lentas están controladas por los sistemas nerviosos extrínseco e intrínseco y por el sistema endocrino. Los agentes estimuladores, como la acetilcolina o la sustancia P (SP), provocan una despolarización (potencial de unión excitador) que aumenta la amplitud de la onda lenta. Si se supera el umbral (generalmente -40 mV) se abren los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje tipo L por retroalimentación positiva, entra el Ca^{2+} al interior de la célula y se produce el potencial de acción y la contracción de la célula muscular. Por el contrario, los agentes inhibidores, como el óxido nítrico (NO) o el adenosín trifosfato (ATP), provocan hiperpolarización (potencial de unión inhibidor), relajando la célula muscular y haciendo más difícil que se supere el umbral de excitación.

Las ondas lentas son generadas en las **células intersticiales de Cajal** (ICC), que tienen características de fibroblastos o de células musculares lisas. Proceden de células precursoras mesenquimales comunes con las células musculares lisas. Son células fusiformes o estrelladas con núcleos prominentes y procesos varicosos. Se encuentran desde el esófago hasta el esfínter anal interno. Las ICC forman una red continua y se conectan, mediante uniones gap, entre sí y también con las células musculares lisas

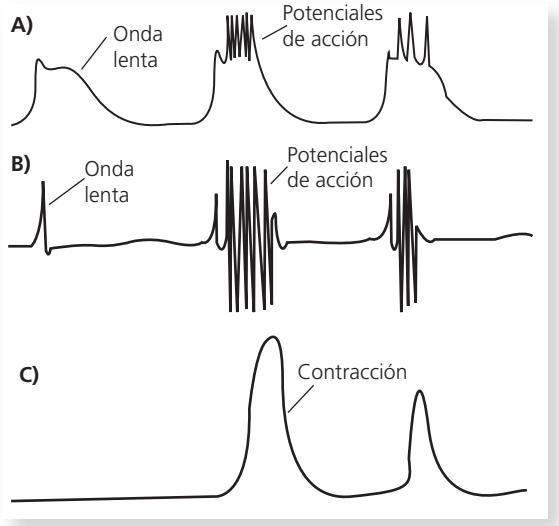


Figura 42.1 Relación entre ondas lentas, potenciales de acción y contracciones. **A)** Registro intracelular, mostrando las ondas lentas y los potenciales de acción asociados (salva de potencial). **B)** Registro extracelular, mostrando la suma de las diferencias de potencial de todas las células adyacentes de una zona. **C)** Registro de tensión, mostrando las contracciones asociadas a los potenciales de acción. De las tres ondas lentas representadas, una carece de potenciales de acción asociados y no produce contracción. Las otras dos ondas lentas presentan diferente número de potenciales de acción que darán lugar a contracciones de distinta amplitud.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

adyacentes, a través de largos procesos. La despolarización de la onda lenta se transmite a las células musculares lisas con las que contactan y, a partir de ahí, la onda lenta se propaga de una célula muscular a la contigua a través de las uniones gap. En el estómago y el intestino delgado las ICC que generan las ondas lentas se encuentran en la región del plexo mientérico (ICC-MP), mientras que en el colon se encuentran en la zona del plexo submucoso (ICC-SMP). Además de generar las ondas lentas, las ICC participan en la transmisión de la información, principalmente inhibitoria, desde la neurona a la célula muscular. Las ICCs están dispuestas formando una red, intercalándose entre las motoneuronas del sistema nervioso entérico y las células musculares. Mantienen contactos muy cercanos con varicosidades neuronales y comunicación directa con las células musculares por uniones gap. Se ha postulado que las ICCs podrían actuar de células postsinápticas recibiendo los neurotransmisores inhibitorios (como el NO) de las motoneuronas y, a su vez, transmitir el cambio de potencial de la membrana a la célula muscular a través de las uniones gap. En esta función, en el intestino delgado, se ha implicado a las ICC localizadas en el plexo muscular profundo (ICC-DMP) y en el colon a las que se encuentran en el interior de las capas musculares (ICC-IM).

Inervación del músculo liso gastrointestinal

La motilidad GI es el resultado de la actividad espontánea de las células musculares lisas de la pared intestinal, pero está regulada por el **sistema nervioso entérico (SNE)**, el sistema nervioso central (SNC) y centros integradores en los ganglios simpáticos. El SNE está constituido por neuronas cuyos somas están agrupados en ganglios, los cuales están conectados entre sí por fibras nerviosas, formando redes neuronales o plexos nerviosos. El SNE se estructura en dos plexos principales: el plexo mientérico (o de Auerbach), situado entre las dos capas musculares, y el plexo submucoso (o de Meissner), situado en el tejido conjuntivo de la submucosa. El primero está más implicado en el control de la motilidad, mientras que el segundo participa en la regulación de las secreciones y captación de señales sensoriales. El plexo submucoso en el esófago y estómago está menos definido que en el intestino delgado y grueso. De los ganglios de los plexos mientérico y submucoso parten fibras nerviosas que forman el plexo muscular profundo en los músculos longitudinal y circular. El SNE presenta tres tipos funcionales de neuronas: neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPAN), interneuronas y neuronas motoras (o motoneuronas). Las IPAN son neuronas sensoriales que captan los estímulos y envían la información a otras IPAN, a motoneuronas o a interneuronas. Estas últimas forman circuitos que procesan la información y activan motoneuronas que inervan las células musculares, produciendo su contracción o relajación. El sistema nervioso intrínseco de la pared intestinal contiene millones de neuronas y su complejidad es tal que se le ha denominado "pequeño cerebro". Por ello, es capaz de regular la motilidad intestinal generando reflejos que darán lugar a patrones motores de forma independiente al SNC. No obstante, también sirve de intermediario entre los estímulos del sistema nervioso autónomo extrínseco y las células musculares.

Las neuronas intestinofugales, al igual que las IPAN, son **neuronas aferentes** que tienen el soma en la pared digestiva, pero en este caso los axones van a los ganglios prevertebrales simpáticos y hacen sinapsis con neuronas posganglionares simpáticas, provocando reflejos enteroentéricos, que se inician en el intestino y actúan en el estómago o en el intestino. Las señales aferentes también pueden ser captadas por las neuronas aferentes extrínsecas, que pueden ser vagales o espinales. Las neuronas aferentes primarias vagales tienen el soma en los ganglios vagales superior e inferior y sus axones van al núcleo del tracto solitario (NTS) en el bulbo raquídeo, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden. Del NTS, las neuronas envían la información al núcleo motor dorsal del vago (NMDV) y desde allí salen las señales por motoneuronas para generar los reflejos vagovagales. Otras neuronas envían la información a centros nerviosos superiores del SNC, como las que envían estímulos desde el estómago al hipotálamo para inducir sensación de saciedad. Las neuronas aferentes primarias espinales tienen el soma en el ganglio de la raíz dorsal de la médula y sus axones van por los nervios esplácnicos, entrando en la médula espinal a través de la raíz dorsal. Hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal. En ocasiones se ramifican para llegar a múltiples niveles de la médula espinal. Este proceso de divergencia de señales hace que el dolor visceral tenga una localización difusa. En las astas dorsales también se produce convergencia de señales aferentes somáticas y viscerales, lo que explica el fenómeno del dolor referido.

La **inervación extrínseca eferente** del tracto GI procede del sistema nervioso autónomo. En la mayor parte del tracto GI, la inervación **parasimpática** procede del nervio vago, cuyas neuronas tienen el soma en el NMDV del bulbo raquídeo. Los axones de estas neuronas preganglionares llegan hasta la pared digestiva y establecen sinapsis con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

las neuronas posganglionares, que se encuentran dentro del SNE. El colon distal y el recto reciben la inervación parasimpática de los nervios pélvicos, cuyas neuronas preganglionares tienen el soma en los segmentos sacros de la médula espinal. Las neuronas preganglionares liberan acetilcolina, que activa receptores nicotínicos situados en las neuronas posganglionares del SNE. La estimulación parasimpática producirá contracción o relajación del músculo GI dependiendo del tipo de neuronas posganglionares que son activadas en el SNE. Estas suelen ser colinérgicas y liberan acetilcolina, que estimula la motilidad GI. Si por el contrario son "no adrenérgicas, no colinérgicas" (NANC) liberan neurotransmisores inhibidores que relajan el músculo, como el NO, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) o el ATP. Las neuronas **simpáticas** preganglionares tienen el soma en la materia gris de la médula espinal. Sus axones pueden hacer contacto con la neurona posganglionar en los ganglios paravertebrales o, a través de los nervios esplácnicos, contactar en el ganglio celíaco o en los ganglios mesentérico superior o inferior. Los axones de las neuronas posganglionares van por nervios paralelos a las arterias e inervan neuronas entéricas y células musculares circulares de los esfínteres. La estimulación simpática inhibe la activación de neuronas entéricas, por lo que disminuye la motilidad digestiva. Además, actúa directamente sobre el músculo de los esfínteres, provocando su contracción.

PRENSIÓN

La prensión es el acto de llevar el alimento a la boca. Los órganos prensiles son los dientes, los labios y la lengua, pero los mecanismos para llevarla a cabo varían dependiendo del animal. El perro y el gato prenden el **alimento** con los dientes (caninos e incisivos), aunque utilizan a menudo sus patas delanteras para sujetar el alimento mientras lo desgarran. El caballo, cuando se alimenta en el pesebre, utiliza los labios, ya que son fuertes, móviles y sensibles, ayudándose de la lengua; pero cuando pace en el prado, corta la hierba sujetándola con los incisivos y tirando de ella. En la vaca y la oveja, la boca tiene menor abertura, los labios son más cortos y poseen movimientos más limitados, por lo que el principal órgano prensil es la lengua, que es larga, móvil y áspera. Cuando pastan, rodean la hierba con la lengua, la llevan entre los incisivos y la almohadilla dental superior, y la arrancan del suelo con movimientos hacia atrás de la cabeza. Los ensilados y cereales los introducen en la boca con movimientos de la lengua y los labios. El cerdo, en condiciones de libertad, utiliza el hocico para desenterrar del suelo el alimento (hozar) y lo lleva a la boca con el labio inferior, que es puntiagudo. La hierba la corta con los incisivos o la sujeta entre ellos y la arranca con movimientos de la cabeza.

En el perro y el gato, el **líquido** es llevado a la boca por extensiones y retracciones rápidas de la lengua, que es muy móvil y tiene el final libre a modo de cuchara. El gato posee en el dorso de la lengua numerosas espículas que ayudan a retener el líquido. El resto de los animales domésticos llevan el líquido a la boca por succión. La boca se cierra dejando una estrecha abertura y se sumerge en el líquido, el cual entra por la presión negativa del interior de la boca, que se consigue por un descenso del maxilar inferior y una retracción de la lengua, ejerciendo un efecto parecido al de una bomba de aspiración. Los rumiantes y el caballo introducen en el líquido solamente la parte media de su abertura labial, mientras que el cerdo debe sumergir bastante el hocico. El control de los músculos relacionados con la prensión es llevado a cabo por los nervios facial (VII), glosofaríngeo (IX) y la rama motora del trigémino (V).

MASTICACIÓN

La función de la masticación es la de romper el alimento para que pueda ser ingerido y aumente la superficie de contacto con los jugos digestivos. Además, mezcla el alimento con la saliva para humedecer y lubricar el bolo alimenticio para facilitar su paso al esófago. La masticación es un **acto reflejo** que implica la participación de los maxilares, la lengua y los carrillos. El reflejo se inicia con la presencia de alimento en la cavidad bucal, que origina una inhibición refleja de los músculos de la masticación, haciendo que caiga la mandíbula. Esta caída brusca distiende los músculos mandibulares e inicia un reflejo de tracción de estos músculos que eleva automáticamente la mandíbula, poniendo en contacto los dientes con el alimento. Además, comprime el bolo alimenticio contra la mucosa de la boca, repitiéndose el proceso. La masticación está controlada por núcleos del tronco encefálico y los músculos de la masticación están inervados por ramas motoras del trigémino (V). Este proceso es automático, pero está controlado por la corteza cerebral, de manera que se puede interrumpir voluntariamente.

La forma en la que el alimento es triturado entre los molares depende de la especie animal y, sobre todo, de la constitución del alimento. Las proteínas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y grasas animales son muy energéticas y son fáciles de digerir. Así, **animales carnívoros** como el perro ingieren el alimento sin haberlo masticado lo suficiente. Sin embargo, el gato y el cerdo efectúan una masticación completa. Los carnívoros y omnívoros solo cortan y trituran el alimento con movimientos verticales de la mandíbula hacia el maxilar superior, poniendo en contacto los molares de ambos maxilares. El maxilar superior y la mandíbula tienen la misma anchura y los molares tienen una superficie masticatoria simple.

El alimento vegetal es duro, basto, pobre en valor nutritivo y requiere una trituración mecánica más elaborada. Por ello, los **animales herbívoros** emplean gran cantidad de tiempo en la masticación y esta es muy intensa. Algunos herbívoros, como el caballo, deben realizar una masticación completa del alimento; sin embargo, en los rumiantes la masticación es rápida tras la prensión del alimento, ya que posteriormente se volverá a masticar con el proceso de la rumia. Los herbívoros realizan movimientos laterales de la mandíbula. Además, el maxilar superior es más ancho que la mandíbula y por ello la masticación se da solamente en un lado cada vez, cambiando de lado a intervalos regulares. Las superficies masticatorias de los molares son amplias, en especial en el maxilar superior, con crestas en la corona que aumentan la eficacia de masticación y resisten más el desgaste, ya que los tallos fibrosos de las plantas como las gramíneas llevan partículas minerales que las hacen más duras y abrasivas. Debido al movimiento lateral en la masticación, los molares sufren un desgaste desigual con la edad. Por ello, el borde afilado del molar inferior es el más interno, mientras que el del superior es el más externo, de manera que el plano de contacto entre ambos es oblicuo, aumentando la eficacia trituradora. En el caso de los roedores, los movimientos de la mandíbula no son laterales, sino que siguen un movimiento hacia adelante y hacia atrás.

DEGLUCIÓN

La deglución del alimento, previamente masticado y mezclado con la saliva, consta de actos voluntarios, así como de reflejos que requieren una gran coordinación de todas las estructuras implicadas. Comienza como un **acto voluntario** en el que intervienen los movimientos de la lengua para formar el bolo alimenticio. Posteriormente, la boca y la lengua conducen el alimento a la faringe, en una posición central entre la lengua y el paladar duro. Allí el alimento entra en contacto con receptores de la mucosa de la parte posterior de la cavidad oral y de la faringe y, a partir de este momento, el acto se convierte en reflejo.

La faringe es la abertura común del tracto respiratorio y del tracto digestivo, por lo que debe disponer de mecanismos que eviten la entrada de alimento al tracto respiratorio. Por ello, el **reflejo** de la deglución comienza con una serie de acontecimientos que producen el cierre de la abertura faríngea de la nasofaringe y la tráquea, para evitar la entrada de material alimenticio desde la cavidad oral a estas áreas. La respiración se para durante este proceso. El paladar blando se eleva hasta contactar con la pared posterior de la faringe, cerrando las coanas y evitando que el alimento refluya a las fosas nasales. La lengua se eleva y presiona contra el paladar duro para cerrar la abertura oral de la faringe. Los músculos suprahioideos y los músculos longitudinales de la laringe mueven hacia delante el hueso hioides y la laringe, atrayendo la glotis debajo de la epiglotis, y la epiglotis bascula hacia atrás. Estos movimientos impiden la entrada de alimento a la tráquea. Simultáneamente, los cartílagos aritenoides, en cuyo extremo posterior están las cuerdas vocales, se estrechan por contracción de los músculos de la laringe, contribuyendo al cierre de la abertura laríngea. Todos estos procesos conducen a que la boca y la faringe formen una cámara completamente cerrada (figura 42.2).

El proceso siguiente impulsa el bolo desde la parte posterior de la boca al extremo craneal del esófago. La contracción del músculo milohioideo presiona la lengua contra el paladar duro, mientras que la del músculo hipogloso tira de la base de la lengua hacia atrás. Esto reduce el volumen de la cavidad faríngea que, al estar cerrada, produce un aumento agudo de la presión intrafaríngea. En reposo, el esfínter esofágico superior (o esfínter faringoesofágico) está cerrado mediante una contracción tónica vagal, para evitar la entrada de aire al esófago durante la inspiración, en la cual disminuye la presión en el esófago, al igual que en el resto de la cavidad torácica. Al aumentar la presión intrafaríngea se produce una repentina relajación del esfínter por inhibición de la contracción tónica. La parte ventral del extremo craneal del esófago está unida al cartílago de la laringe y al esfínter esofágico superior, mientras que la parte dorsal está unida a la columna vertebral cervical. Por ello, el desplazamiento de la laringe hacia delante tira de la parte ventral del extremo craneal del esófago, haciendo que este se abra de forma pasiva.

El bolo alimenticio entra inmediatamente en el esófago impulsado por el movimiento de la base de la lengua hacia atrás y, en menor medida, por la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

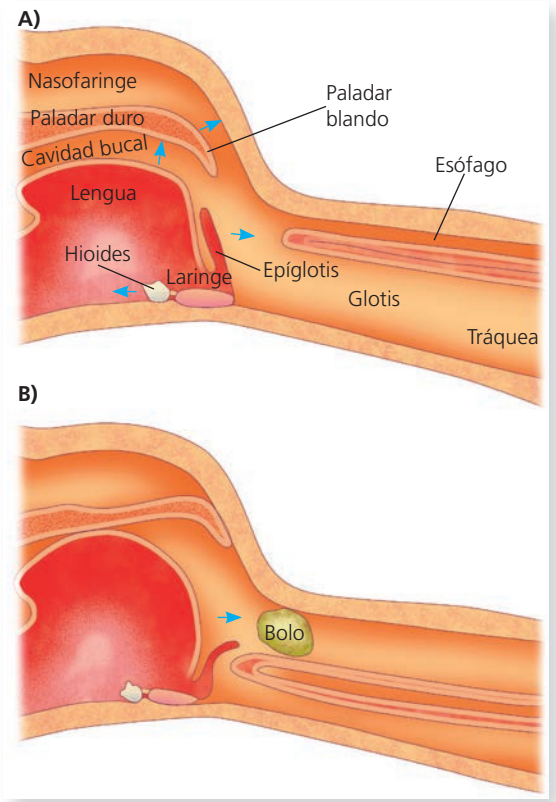


Figura 42.2 Esquema de la secuencia de eventos que acontecen en la deglución. **A)** La lengua presiona frente al paladar duro cerrando la abertura oral de la faringe. El paladar blando se eleva para cerrar la nasofaringe. El hueso hioides y la laringe son estirados hacia adelante. La epiglotis bascula hacia atrás, impidiendo el paso de alimento a la glotis. Esto también es evitado por la constricción de los cartílagos aritenoides. **B)** Finalmente, el bolo es impulsado hacia atrás por la parte posterior de la lengua.

contracción de la musculatura de la faringe. El esfínter se cierra inmediatamente de nuevo, pero con mayor fuerza que en reposo, y al mismo tiempo comienza una onda peristáltica en el extremo anterior del esófago que se desplaza en sentido caudal. Una vez que el bolo ha pasado a lo largo del esófago, disminuye el riesgo de entrada de reflujo de material alimenticio en la faringe y el paso de aire, por lo que la presión del esfínter esofágico superior cae a su valor normal de reposo.

Regulación

Los estímulos captados por los receptores de la faringe van por la rama faríngea del nervio glosofaríngeo (IX), las ramas laríngea superior y faríngea del nervio vago (X) y la rama maxilar del nervio trigémino (V). Llegan al centro de la deglución, que está formado por dos grupos de neuronas localizadas en el bulbo raquídeo, uno en el núcleo del tracto solitario y otro en la cara ventrolateral del bulbo. Una vez estimulado el reflejo de la deglución, ya no se puede interrumpir voluntariamente y se desencadena la secuencia completa de acontecimientos asociados con la deglución. Esto sucede mediante la descarga de impulsos a través de los núcleos motores de los nervios craneales V, VII (facial), IX, X, XI (espinal) y XII (hipogloso), cuyas fibras eferentes inervan la lengua, la cavidad oral, la faringe y el esófago. Las neuronas contactan con músculos estriados liberando acetilcolina, que actúa sobre receptores nicotínicos en la célula muscular.

MOTILIDAD ESOFÁGICA

El esófago va desde la faringe al estómago, pasando por la cavidad torácica y atravesando el diafragma. En la mayoría de los mamíferos, el músculo del esófago es estriado en toda su longitud, pero en el gato, caballo y primates la porción caudal es de músculo liso. En las aves todo el esófago es de músculo liso. La capa submucosa emite pliegues del epitelio que obliteran la luz del esófago cuando está vacío. Cuando pasa el bolo alimenticio, estos pliegues se aplastan y el interior del esófago se vuelve liso. En la unión gastroesofágica no hay un esfínter anatómicamente definido; sin embargo, esta zona ejerce dicha función, por lo que se le denomina esfínter esofágico inferior (o esfínter gastroesofágico).

La onda peristáltica que se inició asociada a la deglución es la **peristalsis primaria**, que se transmite desde el esfínter esofágico superior por todo el esófago, propulsando el bolo alimenticio hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior está permanentemente cerrado para evitar el reflujo de contenido gástrico ácido al esófago, que dañaría la mucosa. Sin embargo, se abre pasivamente de forma mecánica, estimulado por la fuerza producida por la llegada del bolo, permitiendo que el alimento pase al estómago. Posteriormente, el esfínter esofágico inferior se cierra con más fuerza para evitar el reflujo del alimento y luego cae la tensión al reposo, permaneciendo cerrado. La velocidad de la onda peristáltica esofágica varía en los distintos animales, probablemente debido a las diferencias en la inervación y en la proporción entre músculo liso y estriado, ya que la velocidad es mayor con músculo estriado. En el perro el bolo avanza a 5 cm/s, tardando unos 4-5 segundos en atravesar el esófago.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Cuando la onda peristáltica primaria no ha podido mover todo el alimento al estómago, se produce una estimulación local de la pared del esófago y se genera otro movimiento peristáltico denominado **peristalsis secundaria**. Casi siempre es suficiente con una o dos ondas peristálticas secundarias para evacuar todo el contenido alimenticio presente en el esófago. También se produce cuando se introduce un cuerpo extraño en la luz esofágica o se produce reflujo espontáneo desde el estómago. La única diferencia entre la peristalsis primaria y secundaria es el lugar de inicio. En el esófago se puede producir **peristalsis invertida**, que es la responsable del eructo y la regurgitación de contenidos gástricos en el esófago, así como de la rumia.

Regulación de los movimientos del esófago

El principal nervio motor del esófago es el nervio vago. La parte craneal del esófago, de músculo estriado, está inervada por neuronas motoras somáticas cuyos cuerpos celulares están en el núcleo ambiguo. Estas fibras nerviosas salen del vago craneal hacia el nervio laríngeo inferior (o recurrente) e inervan la faringe y el esófago. El resto del esófago, de músculo liso, está inervado por las ramas torácicas del vago, cuyas fibras preganglionares se originan en el NMDV. Las fibras simpáticas que llegan al esófago tienen los cuerpos celulares en los segmentos espinales torácicos y envían sus axones hacia los ganglios cervicales y ganglios torácicos paravertebrales.

Las neuronas que inervan el músculo estriado contactan directamente con las células musculares. El músculo liso está controlado directamente por el SNE y es modulado por el sistema nervioso autónomo, al igual que el resto del tracto GI. Las neuronas preganglionares vagales y las neuronas adrenérgicas posganglionares contactan con neuronas del SNE. Los neurotransmisores excitadores del plexo mientérico del esófago y del esfínter son la acetilcolina y la SP, mientras que el NO es el neurotransmisor inhibitorio.

MOTILIDAD GÁSTRICA

Desde el punto de vista anatómico, el estómago se divide en tres zonas: el fundus, que es la parte proximal; el cuerpo, que es la parte media, desde la unión gastroesofágica hasta la incisura angular, y el antro, que es la parte distal, desde la incisura angular hasta el píloro (figura 42.3). Sin embargo, por la funcionalidad motora se diferencian dos zonas: el tercio proximal, que actúa de reservorio gástrico, y los dos tercios distales, donde se producen las contracciones fásicas intensas que mezclan el alimento y lo vacían al duodeno, denominándose bomba gástrica.

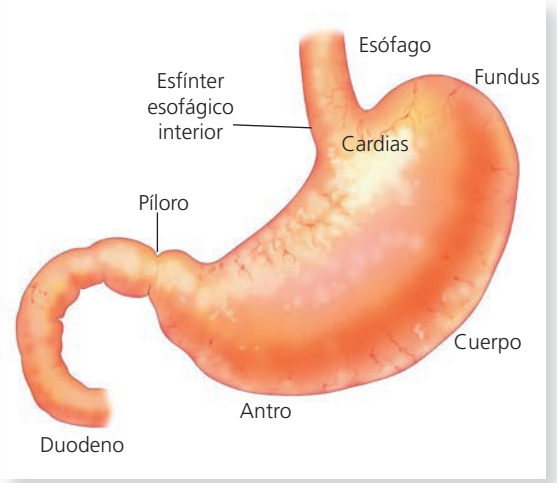


Figura 42.3 Anatomía del estómago.

El estómago debe almacenar el alimento hasta que sea triturado y adquiera la consistencia necesaria para pasar al duodeno. También se inicia la digestión de los glúcidos, proteínas y grasas del alimento. La motilidad gástrica tiene dos funciones principales: por un lado, debe adaptar el volumen del estómago para albergar el alimento que ingiere el animal; en segundo lugar, tiene que impulsar los contenidos hacia el píloro para que el alimento se mezcle con la secreción gástrica constituyendo el quimo y las partículas se rompan para que disminuya su tamaño. Estos movimientos liberan al duodeno la ingesta muy triturada a una velocidad que permita la perfecta digestión en el intestino delgado.

Movimientos del estómago

Motilidad de la zona proximal. Esta zona está implicada en la recepción y almacenamiento del alimento, por lo que la motilidad se orienta a adaptarse al volumen de contenido. La actividad muscular principal es una contracción tónica continua, que moldea la pared del estómago según se acumula el alimento y lo impulsa al estómago distal. Cuando llega alimento disminuye la contracción tónica y se relaja el fundus, aumentando su volumen para alojar el contenido. Conforme el contenido va pasando al antro, aumenta el tono para impulsar más contenido al antro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El contenido de alimento en la zona proximal del estómago se regula mediante tres reflejos consecutivos:

1) Relajación receptiva: durante la masticación y la deglución se produce una relajación rápida y breve del estómago, cuya función es preparar al estómago para albergar el alimento.
2) Relajación adaptativa (o acomodación gástrica): la llegada de alimento al estómago distiende el reservorio gástrico y relaja el estómago proximal de forma más duradera que la anterior. Así, conforme se va llenando el estómago, se va relajando y dilatando y es capaz de albergar gran cantidad de ingesta sin aumentar la presión intraluminal, dando tiempo a que el alimento sea triturado y se mezcle con las secreciones. Los bolos de ingesta se van acumulando unos sobre otros sin que se produzca mezcla.
3) Relajación por retroalimentación: tras el vaciamiento gástrico, la presencia de nutrientes en el intestino delgado desencadena una relajación de la zona proximal por retroalimentación negativa.

Cuando se vacía algo el estómago aumenta la contracción tónica del estómago proximal y el contenido de esta zona es impulsado hacia porciones más distales, ayudado también por las contracciones peristálticas del cuerpo gástrico. Las ondas lentas y las contracciones peristálticas asociadas comienzan en el centro del cuerpo del estómago (en la curvatura mayor) y se propagan distalmente hacia el píloro. Suelen producirse 3-5 contracciones/min, aumentando su velocidad y su amplitud conforme se acercan al antro. En el cuerpo del estómago, las contracciones peristálticas solamente producen un pequeño estrechamiento que mezcla la capa superficial del contenido y la va enviando a zonas más distales. Las capas más profundas todavía presentan un pH lo suficientemente elevado para que la amilasa siga hidrolizando el almidón.

Motilidad de la zona distal. En esta zona es donde se produce la mezcla del alimento con la saliva y el jugo gástrico, así como la rotura del alimento en partículas de un tamaño adecuado para que se produzca la digestión intestinal. En el antro se da una intensa actividad de ondas lentas y contracciones peristálticas, que serán las responsables del vaciamiento gástrico y de la mezcla del alimento. Por ello, el antro es la bomba gástrica y regula la propulsión del alimento desde el esfínter pilórico al duodeno. El vaciamiento gástrico se produce en tres fases consecutivas conforme avanza la contracción peristáltica hacia el píloro:

1) Fase de propulsión: cuando la contracción va por la parte más proximal del antro, la parte más distal se relaja tras haber finalizado allí la contracción peristáltica previa, permitiendo que el material que está siendo impulsado desde el antro proximal pueda ser albergado en el antro distal.
2) Fase de vaciamiento y mezcla: cuando la contracción peristáltica llega al antro medio se abre el píloro y se inhiben las contracciones en el duodeno. La contracción del antro medio, al estar lejos del píloro, solamente produce un efecto de barrido sobre el contenido del antro distal, sin llegar a presionarlo. Así, solo se vacía al duodeno el material más líquido del antro distal, que atravesará el píloro con pequeñas partículas en suspensión (de diámetro inferior a 1-2 mm), permaneciendo en el antro distal el material más viscoso y sólido y con partículas más grandes. Como la contracción peristáltica del antro medio no cierra la luz del estómago, algo de quimo retrocede al antro proximal, que está relajado, produciéndose la mezcla del contenido gástrico.
3) Fase de retropropulsión y triturado: cuando la onda peristáltica se propaga por el antro distal, se cierra el píloro y ya no se vacía más contenido al duodeno. Conforme avanza la onda peristáltica por el antro distal hacia el píloro, empuja y comprime dicho material, haciendo que sea retropropulsado con fuerza al antro medio, que ya se ha relajado. Esto hace que el contenido sufra un proceso de trituración y de intensa mezcla (figura 42.4).

Las ondas lentas y sus contracciones peristálticas asociadas terminan en el píloro, ya que no se propagan al duodeno. Así, en el duodeno se generan de nuevo las ondas lentas y las contracciones, a una frecuencia mayor que en el antro. Por cada contracción antral pueden producirse 3 o 4 contracciones en el duodeno. No obstante, la motilidad del duodeno está coordinada con la del estómago (coordinación antroduodenal), de manera que durante la fase de vaciado gástrico se produce la inhibición de las contracciones duodenales. Posteriormente, se suele producir una contracción en el duodeno, cuando se contrae el antro distal y se cierra el píloro (fase de retropropulsión y triturado), y otra cuando comienza la contracción en el antro proximal (fase de propulsión). Estas contracciones peristálticas duodenales impulsan en dirección aboral el quimo que se ha vaciado al duodeno, lo que permite que siga vaciándose más contenido del estómago.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 42.4 Las contracciones peristálticas del estómago distal mezclan el alimento y lo vacían al duodeno en tres fases consecutivas. **A)** Fase de propulsión: cuando la contracción recorre la parte más proximal del antro impulsa el alimento a la parte más distal del antro, que está relajada. **B)** Fase de vaciamiento y mezcla: cuando se propaga por el antro medio se abre el píloro y el material más líquido del antro distal y con partículas menores de 1-2 mm atraviesa el píloro y se vacía al duodeno, permaneciendo en el antro distal el material más viscoso y sólido. Algo de quimo retrocede al antro proximal mezclándose. **C)** Fase de retropropulsión y triturado: cuando la contracción se transmite por el antro distal se cierra el píloro, empujando y comprimiendo el material, que es retropropulsado con fuerza al antro medio, sufriendo trituración e intensa mezcla.

Vaciamiento gástrico. Depende de la motilidad del estómago, el píloro y el duodeno. Será más rápido cuando la zona gástrica proximal se contraiga de forma tónica, las contracciones peristálticas del cuerpo gástrico tengan mayor amplitud y se produzca una apertura mayor del píloro. La relajación del bulbo duodenal y las contracciones peristálticas duodenales favorecen el vaciamiento gástrico, mientras que las contracciones de segmentación duodenales lo retrasan.

El vaciamiento gástrico depende del tipo de alimento: si es de naturaleza líquida o sólida, de su contenido calórico, de la composición química -sobre todo del porcentaje de lípidos- y, en menor medida, de la osmolaridad. Los líquidos sin nutrientes se vacían al duodeno muy rápidamente, comenzando tras su ingestión y reduciéndose de forma exponencial su tasa de vaciamiento. El material viscoso se vacía más lentamente, ya que las partículas sólidas son retenidas en el estómago en función de su tamaño, permaneciendo allí el tiempo necesario para su solubilización y digestión parcial, hasta que las partículas tienen un tamaño menor a 1-2 mm para poder atravesar el píloro. Así, el alimento sólido tarda un tiempo en comenzar a vaciarse al duodeno hasta que sus partículas grandes se han triturado y el quimo se ha fluidificado lo suficiente y será vaciado de forma lineal. En el perro, una comida líquida abandona completamente el estómago en una hora, mientras que una comida de carne magra lo hace en 3 horas. Además del tamaño de las partículas, las características de los nutrientes también influyen en el vaciamiento gástrico. Cuanto mayor sea la cantidad de calorías, la osmolaridad, así como el contenido en lípidos, aminoácidos y glúcidos, menor será la tasa de vaciamiento gástrico. El vaciamiento gástrico es pulsátil; por ejemplo, en el perro, después de una comida normal el quimo atraviesa el píloro en pulsos de flujo de 2-3 mL.

Regulación de la motilidad gástrica

El SNE no es capaz de regular la motilidad gástrica de manera tan independiente del SNC como ocurre en el intestino delgado y grueso. El control de las contracciones y relajaciones del estómago depende en gran medida de la **inervación** extrínseca, fundamentalmente del nervio vago, y en menor medida del nervio esplácnico. El vago es capaz de llevar a cabo reflejos integrados en el bulbo raquídeo que controlan la motilidad gástrica. El 10 % de las fibras nerviosas que lleva el vago son eferentes y el resto son aferentes, que transmiten la información sensorial desde el estómago al SNC. Las fibras nerviosas eferentes vagales parten del NMDV en el bulbo raquídeo y pueden producir la relajación receptiva de la zona proximal y la inhibición de las contracciones antrales, mediante la estimulación de neuronas posganglionares del SNE que liberan neurotransmisores como NO, VIP o ATP. Sin embargo, el vago también puede aumentar la contracción tónica de la zona proximal del estómago y estimular la actividad peristáltica de la zona distal a través de la estimulación de neuronas posganglionares que liberan acetilcolina. La inervación simpática llega al estómago por fibras esplácnicas que proceden del ganglio celíaco. La liberación de noradrenalina por estimulación simpática suele inhibir la motilidad gástrica, por ejemplo en situaciones de estrés. La

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

motilidad gástrica también puede estar modulada por influencias emocionales procedentes de centros nerviosos superiores del SNC que envían señales a las neuronas del NMDV.

La masticación y la deglución estimulan mecanorreceptores de la boca, faringe y esófago, que envían información a neuronas del NMDV y, a través del vago, inducen la relajación receptiva del **estómago proximal**. La distensión de la pared del estómago proximal por la llegada del alimento, así como del estómago distal, estimula mecanorreceptores, que por reflejos vagovagales producen la relajación adaptativa del estómago proximal. Una pequeña parte de estos reflejos gastrogástricos es debida a reflejos nerviosos intrínsecos. El alimento en el estómago también estimula la liberación hormonal de gastrina, que colabora en la relajación de la zona proximal. Cuando disminuye el volumen del estómago, por un reflejo vagal incrementa el tono de la pared de la zona proximal. La presencia de alimento en el intestino delgado produce la relajación del estómago proximal mediante los reflejos enterogástricos.

Las **contracciones peristálticas** del estómago son de origen miogénico, inducidas en las células musculares por las ondas lentas, que a su vez son generadas por la actividad marcapasos de las ICC. Así, al contrario que en el intestino, las contracciones peristálticas no son inducidas ni propagadas por circuitos neuronales, aunque su intensidad sí que está regulada por reflejos intrínsecos y, sobre todo, extrínsecos. Durante la masticación se inducen reflejos cefálicos por la estimulación de mecanorreceptores bucales, que a través del vago estimularán la motilidad del antro gástrico. La presencia del alimento ya estimula la actividad gástrica, preparando al estómago para recibirlo. No obstante, la mayor estimulación proviene cuando el alimento está en el estómago, mediante los reflejos gastrogástricos que se inician por la estimulación de mecanorreceptores del estómago. Están fundamentalmente mediados por reflejos vagovagales, aunque también participan en menor medida reflejos intrínsecos. Con el estómago vacío se producen pocas contracciones peristálticas, pero el llenado y la distensión del estómago proximal por la ingestión de alimento estimula las contracciones peristálticas antrales, produciéndose a su máxima frecuencia. En el control de la contracción del píloro, además del vago, también participan vías nerviosas intrínsecas y esplácnicas, así como las hormonas. Vías nerviosas intramurales en el antro distal coordinan el cierre del píloro con las contracciones del cuerpo gástrico y del antro. La contracción del antro medio produce la relajación del píloro a través de la liberación de NO y VIP.

La mayoría de los reflejos que controlan la motilidad gástrica son inhibitorios, relajando la motilidad del estómago proximal y distal y contrayendo el píloro. Son los **reflejos enterogástricos**, que ejercen un control por retroalimentación (*feed back*) negativa. Se deben a la estimulación por el alimento de receptores en el intestino delgado, principalmente en el duodeno (freno duodenal) e íleon (freno ileal), pero también parten del yeyuno (freno yeyunal) e incluso del colon (freno colónico). Se desencadenan principalmente por la estimulación mecánica de la mucosa del duodeno y por la presencia de lípidos en el íleon, pero también pueden ser inducidos por otros estímulos como la acidez, la osmolaridad, así como la presencia de glúcidos o aminoácidos. Producen relajación de la zona proximal para que el alimento permanezca allí. Además, inhiben la peristalsis en el antro gástrico y contraen el píloro, por lo que enlentecen el vaciamiento gástrico, haciendo que este se adapte a la velocidad de la digestión del alimento en el intestino. Por ejemplo, la distensión del duodeno por la llegada de quimo inhibe el vaciamiento gástrico. Cuando este contenido avanza, cesa esta inhibición y se vacía una nueva cantidad de quimo, que volverá a inhibir el vaciamiento gástrico y así sucesivamente. Cuando el pH del quimo duodenal baja hasta 3,5-4,0 se produce un reflejo que inhibe el vaciamiento posterior de contenido ácido, hasta que el fluido duodenal es neutralizado por secreciones pancreáticas y biliares. Los inhibidores más potentes del vaciamiento gástrico no son los triglicéridos, sino los ácidos grasos de 12-18 átomos de carbono. Este retraso permite el tiempo suficiente para que tenga lugar el complejo proceso de la digestión de los lípidos en el yeyuno. La entrada de un exceso de nutrientes en el duodeno aumenta la osmolaridad, y como consecuencia también la retención de agua, lo que puede provocar náuseas, vómitos y diarrea.

En la transmisión aferente y eferente de los impulsos de los reflejos nerviosos enterogástricos participa el vago, que relaja el estómago proximal, inhibe la motilidad antral y aumenta la contracción del píloro. El píloro también se contrae por reflejos nerviosos intrínsecos excitatorios, como por ejemplo por acidificación del duodeno, evitando el reflujo duodeno-gástrico. En esta retroalimentación negativa del vaciamiento gástrico también participan vías endocrinas, que fundamentalmente inhiben el vaciamiento gástrico al contraer el píloro. Una de las más importantes es la colecistocinina (CCK), que es liberada a la sangre por las células I de la mucosa intestinal, por la presencia en la luz intestinal sobre todo de ácidos grasos de cadena larga y otros

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lípidos, pero también de aminoácidos, glúcidos o ácido. La CCK, probablemente en la sangre de la porta, activa receptores de CCK sobre aferentes vagales y por un reflejo vagovagal relaja el estómago proximal. Otras hormonas como la gastrina, la secretina y el VIP participan en la relajación del fundus gástrico tras la ingestión del alimento. En el freno ileal del vaciamiento gástrico participan el péptido YY (PYY) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1).

VÓMITO

El vómito (o emesis) es un reflejo protector que expulsa por la boca contenidos del estómago y a veces del duodeno. Su finalidad es evitar la distensión excesiva del estómago o bien expulsar ingesta nociva o desagradable. Los carnívoros y omnívoros vomitan fácilmente, con la excepción de los roedores. En el caballo, el esfínter esofágico inferior presenta un tono elevado. Además, el esófago entra en el estómago de forma oblicua, por lo que la distensión gástrica bloquea la apertura del esfínter esofágico inferior. Ello hace que en el caballo el vómito sea muy raro, llegando incluso a romperse la pared del estómago en casos de aumento patológico de la presión intragástrica. En los rumiantes no se produce el vómito como tal, sino el paso del material del abomaso a los preestómagos, por ejemplo en casos de obstrucción intestinal.

La expulsión de material desde el estómago durante el vómito no se lleva a cabo por contracciones del estómago, sino por contracciones de los músculos esqueléticos inspiratorios y abdominales que aumentan la presión en estas cavidades. **El reflejo del vómito** es precedido por la náusea, que es una sensación de malestar gástrico, con aversión por la comida, salivación, sudoración, aumento de la motilidad gástrica, frecuencia cardíaca rápida e irregular, mareos, hipotensión y dilatación pupilar. En el yeyuno proximal se origina una contracción gigante que llegará hasta el antro proximal, propagándose en sentido oral a unos 3 cm/s. Transporta quimo desde el intestino delgado proximal hasta el cuerpo del estómago, que previamente se ha relajado, al igual que el píloro, que se encuentra muy abierto. Entonces se cierra el píloro y se relaja el fundus, y el contenido gástrico se acumula en la proximidad del esfínter esofágico inferior. Se produce un movimiento inspiratorio con la glotis cerrada que disminuye la presión intratorácica, mientras que al mismo tiempo se produce una contracción del músculo recto abdominal y del diafragma, que aumenta la presión intraabdominal. En este momento el esfínter esofágico inferior y la parte distal del esófago con músculo liso se relajan, mientras que la parte proximal del esófago de músculo estriado se contrae y, debido a la diferencia de presiones, el contenido del estómago es aspirado al esófago. Esto es seguido por una relajación de los músculos inspiratorios y abdominales, y por ondas peristáltica secundarias el contenido vuelve del esófago al estómago. Varios de estos ciclos de náusea preceden el esfuerzo expulsivo real, pero en ellos, los contenidos gástricos no pasan del esófago a la faringe.

La expulsión es originada por una contracción más fuerte y duradera del músculo recto abdominal, que en este caso coincide con la contracción de los músculos inspiratorios intercostales (además del diafragma) con la glotis cerrada, produciendo una espiración profunda que finaliza con una relajación repentina del diafragma. Debido a ello se transmite a la cavidad torácica la presión que se acaba de desarrollar en el abdomen, de manera que aumenta la presión en la cavidad torácica y en el esófago. El esfínter esofágico inferior se encuentra cerrado, el paladar blando se eleva de forma refleja y cierra las coanas. El hueso hioides y la laringe se desplazan hacia delante, relajando el esfínter esofágico superior y evitando que el vómito entre a la tráquea. En este momento, gran parte del contenido esofágico es expulsado por la boca, por el aumento de presión intratorácica y contracciones antiperistálticas de la pared esofágica. El resto refluye al estómago y el fenómeno puede comenzar de nuevo.

Regulación del vómito

El vómito es un acto reflejo complejo, cuya integración se da en el centro del vómito, situado en el tronco encefálico. El centro del vómito es activado por impulsos aferentes viscerales que parten de un gran número de receptores en el tracto GI, en especial los mecanorreceptores de la faringe y de la mucosa gástrica e intestinal, así como de quimiorreceptores intestinales. Los estímulos nocivos táctiles o químicos son conducidos al centro del vómito por fibras aferentes vagales, simpáticas y del nervio glosofaríngeo. Las señales eferentes van por los nervios craneales V, VII, IX, X y XII, que van al tracto GI, y por los nervios raquídeos, que van al diafragma y músculos abdominales.

Las toxinas también se pueden detectar fuera del tracto GI, una vez han sido absorbidas a la sangre, mediante la zona quimiorreceptora desencadenante en el bulbo raquídeo. Se encuentra cerca del área postrema, a ambos lados del suelo del cuarto ventrículo, en la cara sanguínea de la barrera

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

hematoencefálica. Esta zona es sensible a la presencia de ciertas sustancias químicas y toxinas en la sangre, como morfina, apomorfina, glucósidos cardíacos, xilacina, drogas citotóxicas, etc. Otras señales pueden venir de centros nerviosos superiores, como el sistema vestibular, las emociones fuertes y después de un trauma cerebral. Una vez estimulada, la zona quimiorreceptora desencadenante envía los impulsos al centro del vómito para inducir el vómito. Por ello, el vómito no siempre es una indicación de un problema GI. Las fibras aferentes viscerales envían señales de forma paralela al NTS, que es una parte del centro del vómito, y al área postrema, donde está la zona quimiorreceptora desencadenante, así esta estructura integra las señales aferentes del tracto GI y las señales químicas de la sangre.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

La mayor parte de la digestión y absorción de los nutrientes se realiza en el intestino delgado. La motilidad intestinal mezcla la ingesta con las secreciones pancreática, biliar e intestinal para que se produzca la digestión de los glúcidos, lípidos y proteínas de la dieta. Además, pone en contacto los nutrientes digeridos con la mucosa del intestino delgado para que puedan ser absorbidos. Transporta el contenido intestinal a la velocidad adecuada para que se produzca una eficaz digestión y absorción de los nutrientes. Por último, elimina los restos de alimentos y secreciones que quedan en la luz intestinal tras el paso de la ingesta.

Movimientos del intestino delgado

Las **contracciones de segmentación o estacionarias** son contracciones rítmicas y localizadas del músculo circular, que constriñen la luz intestinal de un segmento de varios centímetros de longitud. Estas porciones contraídas están separadas entre sí por zonas donde el músculo está relajado y la luz intestinal está dilatada. Estos movimientos dividen al intestino delgado en segmentos contraídos y dilatados, de ahí su nombre. Unos segundos más tarde, las porciones contraídas se relajan y se contraen otras zonas. El alimento del segmento contraído es impulsado al segmento dilatado en sentido oral o aboral. Estos movimientos fragmentan el quimo 2-3 veces/min y hacen que circule por el segmento dilatado, mezclando el quimo con las secreciones digestivas y poniendo en contacto los nutrientes digeridos con la superficie de la mucosa intestinal para favorecer la absorción. Los movimientos de segmentación enlentecen el transporte del contenido intestinal en sentido aboral, ya que cierran la luz intestinal en las porciones contraídas. La frecuencia de las contracciones de segmentación es mayor en el duodeno y disminuye en sentido aboral, siendo menos frecuentes en el íleon terminal. Este gradiente retrasa el tránsito, asegurando un movimiento lento del contenido intestinal hasta el colon. Además, los materiales son mantenidos mucho tiempo en el íleon, por el cierre del esfínter íleocecal. Así, los contenidos líquidos son arrastrados a lo largo del intestino muy rápidamente, pero la digestión y absorción de los sólidos, que requiere más tiempo, está asegurada por el tránsito enlentecido. La ingesta de una comida con muchos nutrientes induce la aparición de contracciones de segmentación en el duodeno proximal, haciendo que las contracciones peristálticas duodenales finalicen allí.

Las **contracciones peristálticas** constituyen el patrón propulsivo. Se dan en todo el tracto GI, desde el esófago al ano. La estimulación de una zona del intestino por el alimento hace que se contraiga la zona oral al estímulo y se relaje la zona aboral, impulsando el alimento a la zona relajada. Estas contracciones se propagan en sentido aboral a la misma velocidad que las ondas lentas, pero desaparecen a una distancia relativamente corta (5-10 cm), por lo que el movimiento del quimo es lento (1 cm/min). La velocidad de propagación disminuye cuanto más distal es el tramo. Así, en el duodeno de perro pueden alcanzar los 12 cm/s, bajando a 5 cm/s en el yeyuno y a menos de 1 cm/s en el íleon. Las contracciones peristálticas son menos frecuentes que las contracciones de segmentación y su frecuencia es mayor cuando el alimento presenta pocos nutrientes.

En ocasiones, en una zona se producen de forma repetitiva contracciones fásicas, son los denominados **grupos (*clusters*) de contracciones**. Son contracciones peristálticas que hacen avanzar el contenido unos centímetros, aunque parte de él puede retroceder cuando terminan las contracciones, por lo que mezclan el contenido intestinal. Estos grupos de contracciones pueden ser estacionarios cuando las contracciones solamente afectan un segmento pequeño de intestino. En otras ocasiones, el grupo de contracciones puede avanzar lentamente en sentido aboral, de forma similar a la fase III del complejo motor migratorio, pero solo a lo largo de un segmento corto. Los grupos de contracciones estacionarias son más frecuentes en el intestino proximal, mientras que los que se propagan distalmente se producen en todo el intestino

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

delgado. Ambos tipos de grupos de contracciones aparecen con más frecuencia tras la ingestión de una comida con alto contenido en grasa.

Tras la ingestión de alimento, la motilidad intestinal consiste en una mezcla de contracciones peristálticas cortas y aisladas, contracciones de segmentación, así como grupos de contracciones tanto estacionarias como de avance aboral. Las contracciones de segmentación y los grupos de contracciones estacionarias mezclan el alimento, mientras que las contracciones peristálticas y los grupos de contracciones de avance aboral impulsan lentamente el contenido intestinal en sentido aboral. El tránsito del alimento va siendo más lento conforme avanza a lo largo del intestino delgado.

En condiciones fisiológicas, en el íleon de varias especies como el perro, el cerdo, el caballo y el ser humano, durante el periodo interdigestivo se observan unas contracciones de gran amplitud y duración, que se han denominado **contracciones gigantes**. Se propagan lentamente (0,5-0,8 cm/s) en sentido aboral, ocluyendo por completo la luz intestinal e impulsando los contenidos, por lo que limpian el intestino. En periodo digestivo solo se han observado contracciones gigantes en el cerdo, presentando una velocidad de propagación mucho mayor (unos 4 cm/s) y le sirven para transportar quimo al intestino grueso a intervalos de unos 10-12 min. En otras especies distintas del cerdo, si surgen contracciones gigantes orales o aborales en el intestino delgado en periodo digestivo se trata de un proceso patológico. Contracciones gigantes aborales se observan en respuesta a infestaciones parasitarias (*Trichinela spiralis*), enterotoxinas de bacterias patógenas, agentes nocivos y radiación ionizante. Se asocian a diarrea y a dolores abdominales agudos e intensos. Por otra parte, como se ha visto previamente, durante el vómito se producen contracciones gigantes, pero se propagan en sentido oral.

La **muscular de la mucosa** se contrae irregularmente y forma pliegues en la mucosa intestinal, que posteriormente se trasladan a otras zonas de la mucosa, aumentando tanto la superficie expuesta al quimo, como la absorción. Además, las fibras individuales de esta capa penetran en las vellosidades intestinales haciendo que se contraigan intermitentemente. Ello hace que la linfa de la vellosidad drene desde el quilífero central hasta el sistema linfático. Además, ambos tipos de contracción agitan los líquidos de las vellosidades y los renuevan, favoreciendo la absorción de los nutrientes. Estas contracciones de la mucosa y de las vellosidades dependen de reflejos del plexo submucoso por la presencia de quimo en el intestino.

Control de la motilidad del intestino delgado

La motilidad intestinal está regida por las ondas lentas, que se propagan aboralmente. En el duodeno se originan a una tasa de 17-18/min en el perro y gato y 14-15/min en el caballo. La frecuencia y velocidad de propagación de las ondas lentas disminuye en dirección aboral, haciendo que el tránsito sea más lento en el íleon. Al contrario que el resto de los patrones motores del intestino delgado, las contracciones gigantes son independientes de las ondas lentas y, de hecho, estas se bloquean brevemente antes de aparecer las contracciones gigantes.

La motilidad del intestino delgado está fundamentalmente regulada por el SNE mediante reflejos entéricos intrínsecos en los que no participa el SNC, al contrario que en el estómago. No obstante, el SNE está modulado por el SNC y centros integradores en los ganglios simpáticos a través de la **inervación extrínseca**, facilitando la aparición de contracciones o inhibiéndolas. La inervación extrínseca eferente parasimpática del intestino delgado procede del nervio vago. Los estímulos de los mecanorreceptores van por fibras aferentes vagales hasta el SNC, desde donde partirán impulsos eferentes por el vago que estimularán neuronas posganglionares del SNE, resultando en un reflejo vagovagal excitatorio. La estimulación del nervio vago normalmente activa neuronas entéricas colinérgicas e induce contracciones en el intestino delgado o aumenta las preexistentes.

Las neuronas simpáticas preganglionares tienen el soma en la materia gris medio lateral de la médula espinal y, a través de los nervios esplácnicos, contactan con las neuronas posganglionares en los ganglios prevertebrales. El duodeno proximal recibe inervación del ganglio celíaco y el resto del intestino delgado, del ganglio mesentérico superior. Los axones de las neuronas posganglionares van por nervios paralelos a las ramas de la arteria celíaca o de la arteria mesentérica superior, respectivamente. Los cuerpos celulares de las neuronas entéricas y la capa muscular circular de los esfínteres tienen numerosas varicosidades de terminaciones axonales noradrenérgicas, pero la inervación simpática es más escasa en las capas musculares del resto del intestino delgado. La estimulación de las neuronas noradrenérgicas reduce el tránsito intestinal de contenido, ya que disminuye la motilidad del intestino delgado inhibiendo la activación de neuronas entéricas y, además, contrae los esfínteres. En condiciones fisiológicas, la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

motilidad intestinal está inhibida de forma tónica por una liberación continua de NO. La motilidad intestinal también está regulada por mecanismos endocrinos y paracrinos. La CCK estimula las contracciones peristálticas y la neurotensina induce contracciones de segmentación, mientras que la somatostatina inhibe de forma generalizada la motilidad del intestino delgado.

El reflejo intrínseco más importante es el **reflejo peristáltico**, que se inicia por la estimulación química o mecánica de la mucosa por el alimento. Ello hace que las células enterocromafines de la mucosa liberen serotonina, la cual activa las neuronas sensoriales del SNE (IPAN). Estas IPAN inician un arco reflejo enviando la señal a interneuronas del SNE, que forman cadenas de interneuronas, unas en sentido oral y otras en sentido aboral. Las interneuronas que van en sentido oral constituyen la vía ascendente excitatoria, que estimulará finalmente motoneuronas que liberan acetilcolina y SP, provocando la contracción de las capas musculares del segmento oral al estímulo. Simultáneamente se estimulan cadenas de interneuronas, que discurren en sentido aboral y estimulan al final motoneuronas que liberan NO, ATP, VIP o PACAP, neurotransmisores que provocan la relajación de las capas musculares del lado aboral al estímulo (figura 42.5).

En otros **reflejos entéricos**, como los reflejos intestinointestinales, participan estructuras extrínsecas al intestino delgado, pero no el SNC. Se inician por la distensión intestinal y estímulos químicos, inhiben la peristalsis intestinal en tramos proximales y, por tanto, frenan el tránsito intestinal para dar tiempo a que los nutrientes sean digeridos y absorbidos. La presencia de lípidos en el yeyuno, y sobre todo en el íleon, disminuye la peristalsis (y el tránsito) duodenal y yeyunal, además de reducir el vaciamiento gástrico, como se ha visto previamente; son los frenos yeyunal e ileal. La distensión del íleon distal inhibe la motilidad del íleon proximal. El freno ileal tiene una función protectora para evitar que el intestino distal se sobrecargue con un exceso de nutrientes. En estos reflejos intestinointestinales, los estímulos son detectados por las IPAN y a través de neuronas intestinofugales se estimulan las

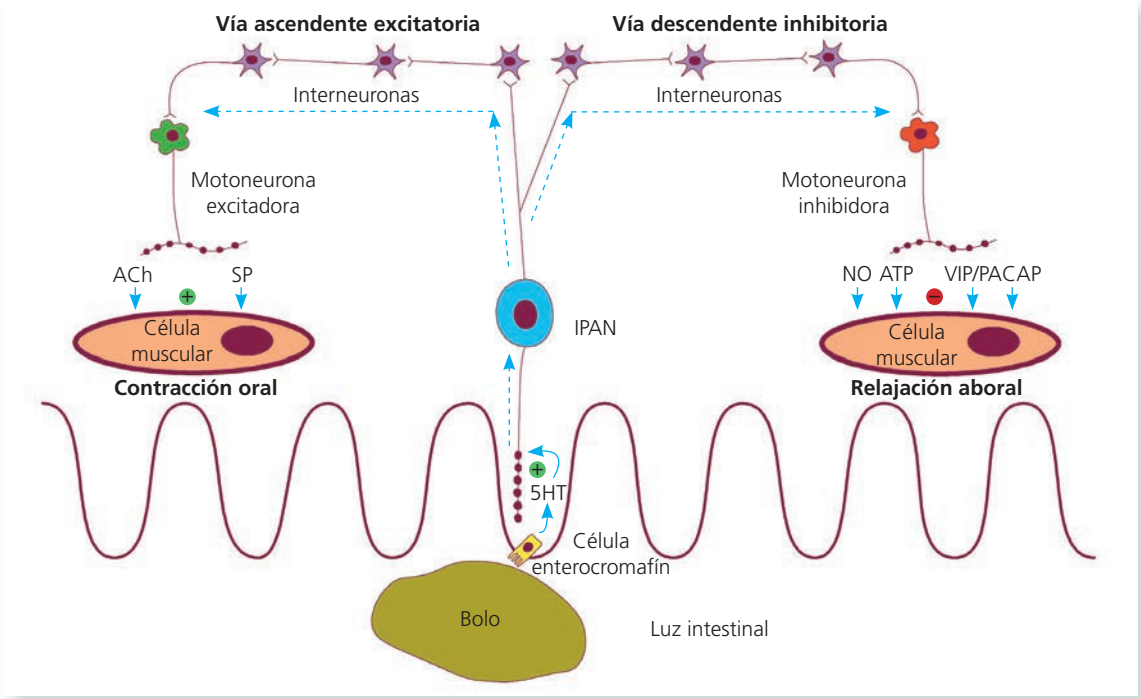


Figura 42.5 Circuitos neuronales del sistema nervioso entérico implicados en el reflejo peristáltico. La estimulación de las células enterocromafines por el alimento libera serotonina (5-HT), que activa las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPAN). Estas transmiten la información simultáneamente a cadenas de interneuronas hacia ambos lados del bolo, en sentido oral y aboral. Las del lado oral estimulan motoneuronas excitadoras que liberan acetilcolina (ACh) y sustancia P (SP), provocando la contracción del músculo del lado oral al bolo. Sin embargo, las interneuronas del lado aboral activan motoneuronas inhibidoras que relajan la zona a través de la liberación de óxido nítrico (NO), adenosín trifosfato (ATP), péptido intestinal vasoactivo (VIP) o péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

neuronas de los ganglios prevertebrales. Desde el ganglio, la información vuelve directamente hasta la pared intestinal por motoneuronas simpáticas noradrenérgicas. Conforme avanza el quimo por el intestino delgado, se producen reflejos que inhiben la motilidad de los tramos proximales, disminuyendo las contracciones peristálticas y aumentando las de segmentación.

Una distensión excesiva del intestino, por obstrucción mecánica u otras causas, así como la irritación del intestino en la peritonitis, la laparotomía, la estimulación de nociceptores y otros estímulos nocivos puede producir la inhibición generalizada de la motilidad intestinal por reflejos enteroentéricos en los que participa la médula espinal.

Estímulos procedentes de otras partes del tracto GI también pueden regular la motilidad del intestino delgado, a través de reflejos mediados por la inervación extrínseca parasimpática y simpática. La distensión del estómago, del colon y del recto inhibe la motilidad del duodeno y del yeyuno a través de los reflejos gastroentérico, coloentérico y rectoentérico, respectivamente. Aunque la mayoría de los reflejos constituyen una retroalimentación negativa, también existen reflejos estimulatorios en sentido aboral. La llegada de alimento al estómago, al duodeno y al yeyuno aumenta la motilidad propulsiva del íleon, mediante los reflejos gastroileal, duodenoileal y yeyunoileal, de manera que así el íleon está preparado para recibir el alimento.

Motilidad interdigestiva

En los animales carnívoros y omnívoros, al cabo de varias horas de ingerir el alimento, el estómago y las porciones anteriores del intestino delgado están libres de alimentos. Es el periodo interdigestivo, en el que la motilidad consiste en un ciclo que se repite, denominado **complejo motor (o mioeléctrico) migratorio (CMM)**. Cada CMM está compuesto de tres fases denominadas fase I, II y III. La fase I o fase de reposo, en la que sobre las ondas lentas no se producen potenciales de acción ni contracciones. Le sigue la fase II o fase de actividad irregular, en la cual algunas ondas lentas presentan potenciales de acción y otras no, produciéndose contracciones de forma aislada e irregular, que se propagan poco. Por último, la fase III o fase de actividad regular, en la que todas las ondas lentas presentan potenciales de acción y, por tanto, cada onda lenta genera una contracción. Es la fase propulsiva y consiste en un tren de contracciones peristálticas continuas que se producen en un segmento de intestino durante 3-10 minutos, dependiendo de la especie. Esta fase III se propaga lentamente en sentido aboral a lo largo del intestino delgado desde el duodeno hasta el íleon terminal, limpiando el intestino de contenido. Cuando la fase III llega al íleon terminal se inicia otra fase III en el duodeno, comenzando un nuevo ciclo. No obstante, en 1/3 de los CMM la fase III no llega hasta el final del intestino delgado. Las contracciones peristálticas de la fase III tienen la misma frecuencia y velocidad de propagación que las ondas lentas. Sin embargo, la fase III en su conjunto se propaga a lo largo del intestino a velocidad lenta, disminuyendo aboralmente. En el perro, migra a 6,5 cm/min en el yeyuno proximal y a 1,7 cm/min en el íleon. Como la duración de un CMM es similar en casi todas las especies, la velocidad de propagación de la fase III será mayor cuanto más largo sea el intestino delgado. Así, por ejemplo en la oveja la fase III se propaga a unos 25 cm/min en el yeyuno y a 15 cm/min en el íleon. Inmediatamente antes de la fase III aumentan las secreciones gástrica, pancreática y biliar.

La duración del ciclo y de cada una de sus fases es variable en función de la especie. No obstante, en la mayoría de las especies cada ciclo se repite cada 60-120 min (60 min en el pollo, 90 min en el perro, 100 min en la oveja o 120-150 min en el caballo), excepto en la rata y el ratón en los que dura unos 15 min y 7 min respectivamente. La duración relativa de cada una de las fases es: fase I, 20 %; fase II, 75 %, y fase III, 5 %.

En el ser humano y en el perro la mayoría de las fases III se inician en el antro gástrico de forma simultánea al duodeno y luego se propaga por todo el intestino delgado. La fase III gástrica se caracteriza por 1-3 contracciones tónicas intensas de la zona proximal y fortísimas contracciones peristálticas en la zona antral, que llegan a ocluir la luz gástrica a una frecuencia de 5/min en el perro o 3/min en el ser humano. Coincide con una gran apertura del píloro y la relajación del bulbo duodenal, con lo que las contracciones antrales vacían al duodeno los residuos de quimo y partículas no digeridas, como trozos de huesos o pequeñas piedras, que no han conseguido salir con el vaciamiento gástrico normal. La fase III del CMM también se inicia en el estómago en la rata, el ratón o el hurón; sin embargo, en los rumiantes, cerdo y cobaya, comienza en el duodeno, mientras que en el conejo y el pollo se inician en el yeyuno. No obstante, algunas fases III se originan en zonas más distales. En especies como la oveja, el cerdo y el cobaya, durante las fases duodenales III y I se produce una inhibición de la motilidad del antro gástrico, en lugar de la fase III de los carnívoros. El gato es la excepción, ya que en lugar del CMM, en el periodo interdigestivo se producen contracciones gigantes.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Interrupción de los CMM por la ingestión de alimento

En especies monogástricas como el ser humano, el perro, la rata o el hurón, este ciclo se repite sucesivamente hasta que es interrumpido por la ingestión de alimento. Aparece en su lugar una actividad motora de tipo irregular de forma continua, similar a la de la fase II, con la motilidad digestiva de ondas peristálticas y segmentación. Es el periodo posprandial. La duración de esta interrupción depende de la especie, de la cantidad de alimento y de las propiedades físicas y químicas del mismo, pero en el perro suele ser de 6-8 horas, similar a lo que tarda la mayor parte del alimento en abandonar el intestino delgado tras la ingestión. Los CMM se restablecen cuando ha finalizado la digestión y absorción de los nutrientes. En herbívoros como los rumiantes, el conejo y el cobaya, así como en las aves, los CMM no se interrumpen por la ingestión de alimento. En el caballo alimentado de forma continua con pasto o heno apenas se interrumpe el CMM, pero si es alimentado con concentrados se produce interrupción, aunque es más corta de lo normal. En el cerdo, depende del tipo de alimentación: con alimentación continua (*ad libitum*) no se interrumpen, e incluso tras una ingesta única y voluminosa, solo se produce una interrupción transitoria de 1,5 a 2 horas, restaurándose los CMM antes de terminar el tiempo de tránsito intestinal (figura 42.6).

Estas diferencias parecen estar relacionadas con el vaciamiento del contenido gástrico al intestino delgado. En los animales carnívoros, así como en el ser humano, el estómago e intestino proximal están completamente vacíos en los periodos interdigestivos. Tienen un comportamiento alimenticio basado en la ingestión de comidas esporádicas con alta concentración de nutrientes. En otros animales no hay una distinción clara entre el periodo digestivo y el interdigestivo, ya que estarían en un periodo parecido al digestivo de forma permanente. Estos animales ingieren alimento de forma más frecuente que los carnívoros y con baja concentración de nutrientes. En los rumiantes, debido a la presencia de los preestómagos, independientemente de cuando se produzca la ingesta, siempre hay contenido digestivo en el abomaso y por ello se produce un vaciamiento gástrico al intestino delgado ininterrumpido durante todo el día. De forma similar, el buche de las aves también actúa de reservorio, enlenteciendo el paso de la ingesta al estómago. Algunos herbívoros monogástricos como el conejo siempre tienen contenido en el estómago. En el cerdo, con una alimentación normal, siempre hay alimento en el estómago, ya que el contenido de la última comida persiste después de un día. El caballo y el cerdo requieren 24 h de ayuno completo para que se les vacíe el estómago.

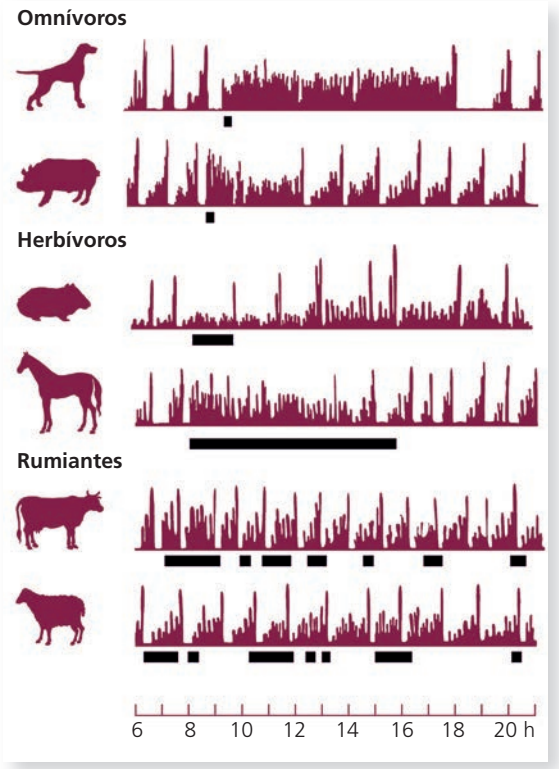


Figura 42.6 Perfil motor del duodeno de varias especies animales (perro, cerdo, cobaya, caballo, vaca y oveja) tras la ingestión de alimento. La comida se administraba una vez al día y se dejaba *ad libitum*. Los trazos negros horizontales indican los periodos en los que el animal ingiere alimento. En los animales omnívoros la ingestión de alimento interrumpe los CMM. En los herbívoros esta interrupción es pequeña, mientras que en los rumiantes la ingestión de alimento no altera el ciclo del CMM. Modificado de Ruckebusch, Bueno y Fioramonti, 1981.

Funciones de los CMM

En las especies en las que se produce fase III gástrica, estas contracciones pueden vaciar del estómago el material ingerido que no ha atravesado el píloro durante la fase digestiva porque no ha podido ser reducido a partículas menores de 2 mm de diámetro. En el intestino delgado, las contracciones de la fase III eliminan restos de alimento, descamaciones de células de la mucosa, así como secreciones digestivas que se siguen produciendo en periodo interdigestivo. Los CMM podrían tener una función de limpieza de todos estos materiales. También pueden ser importantes en el control de la población bacteriana del tracto GI superior, ya

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que evitan que lleguen bacterias desde el íleon al duodeno. En algunas especies donde los CMM no se interrumpen por la ingestión, como los rumiantes, tienen función de regulación del transporte del alimento, ya que la mayor propulsión del alimento se produce en la última parte de la fase II.

Regulación de la motilidad interdigestiva

Los CMM de origen gástrico están regulados por el vago, sin embargo los CMM intestinales no son bloqueados por la denervación extrínseca completa del intestino delgado. Así, el inicio de la fase III intestinal y su migración depende del SNE, aunque la inervación extrínseca puede modificar la frecuencia del CMM. En cuanto a la regulación hormonal, en el perro y el ser humano, las fases III que se inician en el estómago son inducidas por la liberación cíclica de motilina, una hormona liberada de células M del intestino delgado. En cambio en la rata y el ratón la responsable es la grelina, una hormona liberada por células de la mucosa gástrica. La grelina también induce fase III en el estómago del ser humano pero no en el perro. En la regulación de las fases III que se inician distales al píloro en el perro, la rata o el ser humano no participan ni la motilina ni la grelina. Lo mismo ocurre en las especies en las que la fase III se inicia en el intestino delgado, como el cerdo, la oveja, el conejo, el cobaya o el pollo. En estos casos varios neurotransmisores y hormonas pueden participar en su inducción, como la serotonina, la somatostatina, los péptidos opioides y la xenina, aunque el papel de estos agentes es diferente según la especie animal. A pesar de las diferencias interespecíficas en la regulación del CMM, el NO ejerce una regulación tónica inhibidora sobre el CMM intestinal en especies tan distintas como el perro, la especie humana, la oveja, la rata y el pollo.

En la **interrupción de los CMM tras la ingestión** de alimento interviene el sistema nervioso extrínseco, mediante reflejos vagovagales, ya que la vagotomía retrasa la aparición de esta interrupción. Además, tras una comida, el bloqueo vagal hace que termine el patrón motor posprandial y reaparecen las fases III. También intervienen estructuras centrales, ya que una comida ficticia perturba en cierta medida la recurrencia normal de los CMM en el perro y en el ser humano. La CCK, la neurotensina y el neuropéptido Y (NPY) liberados a nivel central podrían estar implicados en los cambios posprandiales de la motilidad del intestino delgado. También pueden participar un gran número de hormonas GI, aunque todavía no está claro cuáles son exactamente las responsables. Entre los agentes liberados tras la ingestión de alimento, la gastrina, CCK, secretina, neurotensina, polipéptido pancreático (PP), PYY, NPY y péptido inhibidor gástrico (GIP) alteran el patrón de motilidad cíclica interdigestiva cuando se perfunden por vía intravenosa. No obstante, su papel es difícil de definir, ya que pueden actuar de forma endocrina, paracrina o liberados por terminaciones nerviosas.

MOTILIDAD DEL INTESTINO GRUESO

Las funciones principales del intestino grueso son la digestión microbiana de nutrientes no digeribles, la absorción de agua, electrolitos y productos finales excretados por los microorganismos, así como la formación, almacenamiento y expulsión de las heces. La fermentación microbiana y la absorción requieren una intensa mezcla y circulación de los contenidos. Además, la digestión y absorción son procesos más lentos que en el intestino delgado, lo que requiere un retraso en el tránsito de contenidos digestivos.

Tipos de movimientos del colon y ciego

En el intestino grueso, el transporte lento del quimo en sentido aboral, así como la mezcla del contenido y la exposición de este a la mucosa se consiguen por contracciones de segmentación que se propagan aboralmente, movimientos de los haustros, movimientos peristálticos y antiperistálticos y contracciones gigantes de propagación aboral.

Las **contracciones de segmentación** son estrechamientos circulares que dividen el quimo en bolos fecales aislados. Con respecto a las del intestino delgado, son mucho más duraderas, ocurren simultáneamente en sitios adyacentes y se propagan lentamente en sentido aboral. Las contracciones de segmentación oponen resistencia al flujo y por ello realizan una función de mezcla y ponen en contacto el contenido con la mucosa favoreciendo la absorción de agua. Estas contracciones de segmentación aparecen en los registros como aumentos de la presión tónica con contracciones fásicas superpuestas.

En muchas especies, como el caballo y el cerdo, se producen contracciones muy pronunciadas que dan lugar a saculaciones o haustros. Los **movimientos de los haustros** consisten en contracciones y relajaciones alternas que mezclan el contenido o desplazan el líquido en sentido oral o aboral.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los **movimientos peristálticos y antiperistálticos** son característicos del ciego y colon proximal. Surgen de una o varias zonas marcapasos, que generan ondas lentas y contracciones tanto en sentido aboral (peristálticas), como oral (antiperistálticas). Estas zonas marcapasos no siempre se dan en el mismo lugar, sino que varían en función de la necesidad del momento. En el ciego y en el colon, los movimientos peristálticos son menos pronunciados que en el intestino delgado, impulsando el quimo lentamente y produciendo la mezcla del contenido. Además, los movimientos antiperistálticos retropropulsan el material en sentido oral y hacen que se acumule en el ciego o en las porciones proximales del colon, por lo que retrasan el flujo y producen una intensa actividad de mezcla. Según va llegando más contenido desde el íleon al colon, algunos materiales escapan a la motilidad antiperistáltica y entran en áreas de actividad peristáltica, avanzando por el colon en sentido aboral.

En ciertas ocasiones, se produce otro tipo de movimientos, que son las **contracciones gigantes propagadas aboralmente**. Son contracciones de gran amplitud y duración y con velocidad de propagación más lenta que las contracciones peristálticas. Producen el transporte de gran cantidad de material en sentido aboral y en ocasiones preceden a la defecación.

Diferencias entre las especies

La **complejidad anatómica** del intestino grueso, en especial la del ciego, es muy variable entre las distintas especies y depende de la mayor o menor necesidad de obtener energía a partir de los productos finales de la fermentación bacteriana. Así, la complejidad sería mayor en los herbívoros que en los carnívoros, ya que estos últimos apenas dependen de la digestión bacteriana producida en el intestino grueso. Los rumiantes estarían en una situación intermedia entre ambos grupos, ya que la fermentación bacteriana se produce en los preestómagos.

En el perro y el gato, el intestino grueso es simple; consta de un ciego pequeño y un colon con tres partes: colon ascendente, transverso y descendente. En los herbívoros existe una gran variedad anatómica. En el caballo y el conejo el intestino grueso es muy complejo, presentando un gran ciego con numerosas saculaciones. En el caballo el colon está dividido en una porción mayor y otra menor. El colon mayor se pliega sobre sí mismo y es la única especie que presenta un orificio como un esfínter que une el ciego al colon, el orificio cecocólico. El ciego y el colon mayor presentan los músculos longitudinales distribuidos en bandas en sentido longitudinal, llamadas tenias, que dividen los haustros longitudinalmente. En los rumiantes y el cerdo, el intestino grueso presenta un ciego con una complejidad intermedia, un colon espiral y un colon recto (figura 42.7).

En los rumiantes, el conejo y los roedores la digestión microbiana del intestino grueso se realiza fundamentalmente en el ciego, ya que los movimientos antiperistálticos del colon proximal envían los contenidos al ciego y retrasan el tránsito.

En la **oveja**, las contracciones peristálticas del íleon casi obliteran la luz y dividen el quimo en bolos, que van pasando lentamente el esfínter íleocecal y son retropropulsados al ciego. El ciego y la primera parte del colon presentan contracciones peristálticas y antiperistálticas, produciéndose una intensa actividad de mezcla. En el colon predominan las contracciones peristálticas, que van llevando lentamente el quimo hacia el colon espiral, donde se divide en bolos y avanza lentamente debido al patrón motor predominante, que son contracciones de segmentación duraderas que se propagan en sentido aboral. En el ciego y el colon proximal se producen contracciones gigantes aborales que se propagan en un segmento pequeño. No consiguen cerrar por completo el lumen y vaciar totalmente el contenido, algo que sí ocurre en el colon espiral. Cuando ya no se producen contracciones peristálticas o gigantes en el colon espiral, aparecen de nuevo las contracciones de segmentación.

En la **vaca**, la motilidad del intestino grueso es similar a la de la oveja, pero en el colon espiral predominan las contracciones tanto peristálticas como gigantes sobre las contracciones de segmentación. Por ello, el tránsito a lo largo del colon espiral es rápido y se expulsan heces blandas en lugar de los bolos típicos de la oveja.

En el **conejo**, el quimo pasa del íleon al ciego mediante contracciones peristálticas en el íleon que se coordinan con contracciones antiperistálticas en el ciego. El ciego es grande y presenta contracciones peristálticas y antiperistálticas que mezclan el contenido. Las contracciones peristálticas del ciego envían el quimo al colon proximal que es saculado. La distensión del colon estimula el movimiento retrógrado de los haustros, que impulsan el material líquido en sentido oral desde el colon proximal de nuevo hacia el ciego. El *fusus coli* se encuentra entre el colon proximal saculado y el distal liso, tiene una capa muscular gruesa y es donde se separa el material líquido del sólido, contribuyendo a la formación de las heces duras. Allí, las contracciones de segmentación con migración aboral dividen el quimo no digerido en bolos y lo impulsan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

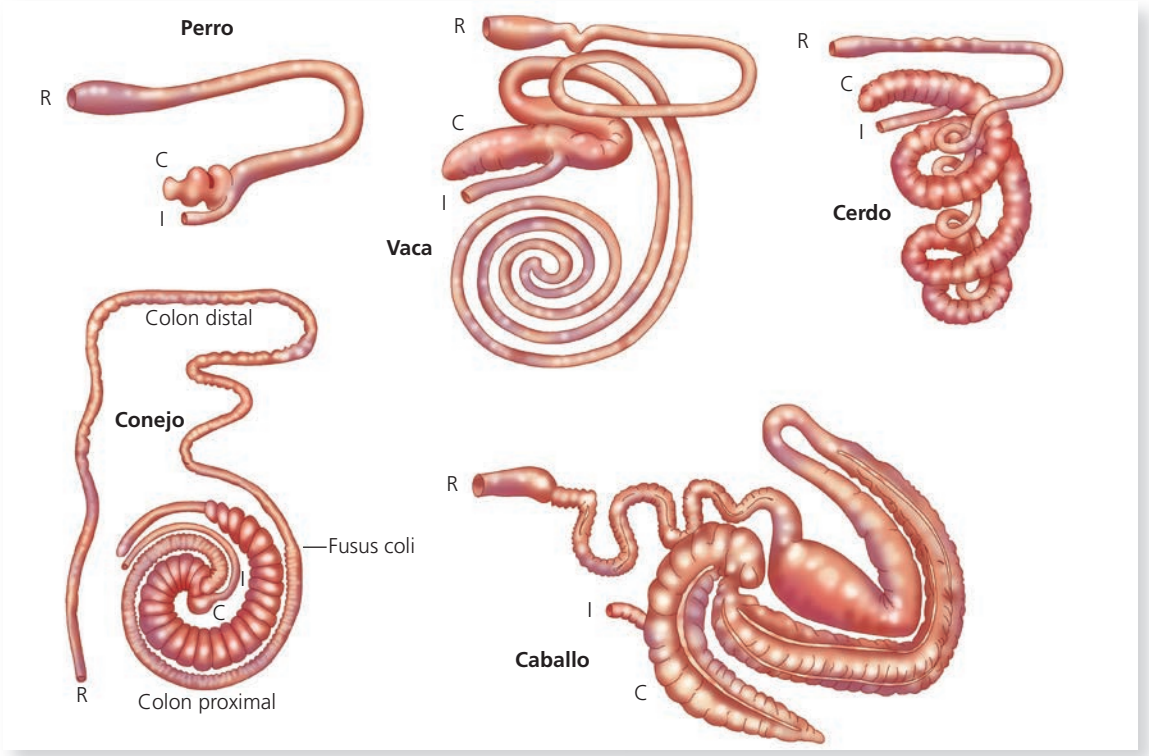


Figura 42.7 Variaciones en la anatomía del intestino grueso de cinco mamíferos: perro, cerdo, vaca, caballo y conejo. I: íleon, C: ciego y R: recto. Modificado de Ruckebusch, Phaneuf y Dunlop, 1991 y de Christensen, 1994.

lentamente, como sucede en el colon espiral de la oveja. Así, los bolos fecales se van concentrando lentamente formándose las heces duras. Los conejos también forman heces blandas (o cecotrofos), generalmente por la mañana, como consecuencia de una reducción en los movimientos de los haustros del colon proximal y la aparición de contracciones gigantes aborales en el colon, haciendo que el quimo del ciego, envuelto en una capa de moco, llegue rápidamente al recto. Estos cecotrofos solo están parcialmente digeridos y contienen todavía muchos nutrientes. Son inmediatamente ingeridos directamente del ano (cecotrofia), aportando aminoácidos y vitaminas, además de reponer la microbiota GI.

En el **caballo,** el contenido del íleon pasa al ciego, en el cual existen haustros muy marcados que sufren movimientos mezclando el material. También se producen contracciones peristálticas y antiperistálticas que surgen de forma rítmica. El contenido del ciego se va vaciando al colon proximal por algunas de las contracciones peristálticas que llegan hasta el colon. El orificio cecocólico está generalmente cerrado y evita la entrada de ingesta al colon. En el caballo, la mayor parte de la digestión fermentativa se produce en el colon mayor, ya que no se producen movimientos retrógrados desde el colon proximal al ciego y el material no permanece mucho tiempo en el ciego. En el colon se produce un patrón motor denominado complejos motores colónicos (CMC). Un CMC consiste en un grupo de contracciones fásicas superpuestas sobre un aumento de la presión tónica. Los CMC duran 3-6 min y están separados por periodos de quiescencia. El registro motor del CMC es similar a lo observado en las contracciones de segmentación del colon espiral de la oveja o del colon distal del conejo, por lo que se cree que también se trata de contracciones de segmentación de migración aboral que separan el contenido en bolos y los impulsan lentamente en sentido aboral. En el colon también parecen existir movimientos de los haustros que mezclan el quimo.

En el **cerdo**, la mayoría de la fermentación microbiana se produce en el ciego y la primera parte del colon. Cada 7-8 minutos se produce una contracción gigante en el íleon que vacía el contenido al ciego y en el 70 % de los casos es seguida por una contracción peristáltica en el ciego que avanza al colon, transportando allí el material. En el 30 % restante, la contracción del íleon no es seguida por la contracción peristáltica en el ciego y el material retrocede al ciego por movimientos de los haustros. El ciego del cerdo no muestra el patrón de contracciones peristálticas y antiperistálticas,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

probablemente debido a que es muy corto. En el colon, las contracciones que predominan son las peristálticas, muchas de las cuales comienzan en el inicio del colon espiral. Las contracciones peristálticas disminuyen en amplitud en dirección distal, por lo que el avance del quimo por el colon es lento. Cuando estas contracciones pasan por los haustros, que son muy pronunciados, hacen que se mezcle el contenido.

En el **perro**, el patrón motor básico del colon se caracteriza por la presencia de fases de actividad que se alternan con fases de reposo. Las fases de actividad corresponden a los CMC, que son similares a los descritos en el caballo. Se inician en el colon proximal, duran 5-10 min y se propagan distalmente a baja velocidad (4 cm/min). Estos CMC se repiten cada 20-30 min y presentan unos registros motores similares a los descritos en el caballo. Se cree que actúan como contracciones de segmentación, moviendo el contenido colónico lentamente de un lado a otro y haciéndolo avanzar unos centímetros. El otro patrón motor del colon de perro son las contracciones migratorias gigantes (CMG), de gran amplitud y velocidad de propagación mucho mayor (1 cm/s). Se producen cada 10 horas y cuando las CMG alcanzan el colon distal se observa defecación, por lo que se piensa que estas CMG están relacionadas con el tránsito rápido de las heces y la defecación. Se originan en todos los segmentos del colon e impulsan todo el contenido del colon en sentido aboral.

Control de la motilidad del intestino grueso

Como el resto del tracto GI, la motilidad del intestino grueso depende de las ondas lentas. Está regulada por el SNE y además está modulada por el sistema nervioso autónomo a través de los nervios extrínsecos, que hacen sinapsis en las neuronas del SNE. En el colon, las ondas lentas son diferentes de las del intestino delgado en varios aspectos, haciendo que la dirección y la fuerza de contracción también sean distintas. En el colon, las ondas lentas se generan en la capa circular y se propagan a la capa longitudinal, al contrario que en el estómago e intestino delgado. El gradiente de frecuencia de las ondas lentas es a la inversa de las del intestino delgado, pues son más frecuentes en los tramos más distales. Las áreas marcapasos en el colon proximal y medio envían actividad eléctrica en ambas direcciones. Las ondas lentas conducidas oralmente son responsables de los movimientos retrógrados de los contenidos.

La **inervación** parasimpática del ciego y de la parte proximal del colon proviene del nervio vago, mientras que al resto del colon y al recto les llega por los nervios pélvicos, que proceden de las raíces ventrales de los nervios sacros 2º-4º de la médula espinal. Antes de llegar, hacen sinapsis en el ganglio pélvico. La inervación simpática del intestino grueso y del recto procede de los segmentos lumbares 1º-4º, estableciendo sinapsis parcialmente en los ganglios mesentéricos superior e inferior, que inervan respectivamente las partes proximal y distal. El recto distal y el canal anal están inervados por fibras simpáticas del plexo hipogástrico. El esfínter anal externo (de músculo estriado) es inervado por nervios pudendos somáticos.

La estimulación del nervio vago induce contracciones segmentarias en la parte proximal del colon. La estimulación del nervio pélvico produce movimientos expulsivos en el colon distal. Los neurotransmisores excitadores son la acetilcolina y las taquicininas (como la SP). La relajación es debida a la estimulación de neuronas inhibidoras del plexo mientérico, cuyos neurotransmisores son el NO, el VIP y el ATP. Los nervios pudendos que inervan el esfínter anal externo liberan acetilcolina. La estimulación de las fibras simpáticas, así como la adrenalina y los fármacos adrenérgicos a altas dosis inhiben la motilidad del colon. Las prostaglandinas inhiben la segmentación y aumentan la actividad propulsiva. También hay participación de niveles centrales del cerebro mediados por los nervios extrínsecos, ya que por ejemplo solo con la presentación de alimento al animal ya aumenta la motilidad del colon. Además, el estrés produce aceleración del tránsito en el colon y defecación.

En cuanto a las **hormonas** GI, al igual que en el intestino delgado, la gastrina, la CCK y la neurotensina estimulan las contracciones del músculo liso del colon y podrían estar implicadas en la respuesta del colon a la ingestión de alimento, aunque su participación depende de la especie. Por otro lado, la secretina inhibe las contracciones del colon.

El **esfínter ileocecal** separa el intestino delgado del grueso y controla el movimiento del quimo al intestino grueso. Permanece cerrado la mayor parte del tiempo, reduciendo la tasa de vaciamiento de quimo desde el íleon al colon. En algunas especies, en la entrada del íleon al colon se encuentra la válvula íleocecal, que es un repliegue de la mucosa que sobresale hacia el colon. Así, el material acumulado en el colon presiona el repliegue y lo cierra, por lo que actúa como una compuerta que solamente permite el paso de la ingesta en dirección aboral, evitando el reflujo de contenidos del colon al íleon. El esfínter íleocecal se abre cuando aumenta la presión en el íleon y cuando llega una onda peristáltica por el íleon terminal, lo que permite que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pase al ciego únicamente una pequeña cantidad de la ingesta. Por ello, el paso del contenido del íleon al colon es lento. De hecho, al llegar los alimentos a la válvula íleocecal pueden quedar bloqueados allí durante varias horas hasta que se ingiere de nuevo alimento, haciendo que aumente la absorción en el íleon. Cuando aumenta la presión del colon, se estimula la contracción del esfínter íleocecal, cerrándose con más fuerza. Cuando el animal ingiere alimento se produce el reflejo gastroileal, por el que se intensifican los movimientos peristálticos en el íleon, el esfínter íleocecal y el ciego se relajan y pasan los contenidos al ciego.

En especies como el perro o el conejo, la ingestión de alimento estimula la motilidad del colon, sin embargo, en otras como la oveja y el cerdo apenas tiene efecto. Se trata del **reflejo gastrocólico**, que se inicia con la estimulación de mecanorreceptores por la distensión del estómago y en menor medida por quimiorreceptores que detectan la presencia de nutrientes en el duodeno. Pueden inducir la aparición de contracciones en el colon y conducir a la defecación. En este reflejo participa la serotonina y las hormonas CCK y gastrina.

En todos los animales, la entrada de contenido en el intestino grueso también estimula su motilidad, es el reflejo colocolónico. Sin embargo, otros reflejos son inhibitorios. La distensión del intestino delgado provoca reflejos enterocólicos, mediados por los nervios esplácnicos, que inhiben la motilidad del colon. La distensión del íleon relaja el colon y viceversa, la distensión del colon disminuye el tránsito del íleon. La distensión del colon distal disminuye la motilidad del colon proximal. Por su parte, la distensión del recto estimula el reflejo rectocólico, que produce la inhibición de la motilidad del colon, retrasando el tránsito.

DEFECACIÓN

Es un acto reflejo en el que las heces son expulsadas desde el colon terminal y el recto al ano. La abertura anal presenta dos **esfínteres**. El esfínter anal interno es un engrosamiento de músculo liso, que es una prolongación de la capa de músculo liso circular del recto. Está contraído la mayor parte del tiempo, evitando la salida de las heces. La inervación parasimpática llega por el nervio pélvico desde los segmentos sacros de la médula espinal. La inervación simpática procede de los segmentos lumbares de la médula espinal a través del nervio hipogástrico. En general, la estimulación simpática contrae el esfínter y la parasimpática lo relaja. El esfínter anal externo es de músculo estriado, rodea al esfínter anal interno y continúa distalmente. También tiene cierto grado de contracción tónica y su control es voluntario. Normalmente está cerrado de forma inconsciente y se abre de forma consciente. Está inervado por fibras eferentes somáticas a través de los nervios pudendos, con los somas neuronales en los segmentos sacros de la médula espinal.

Defecación. El estímulo normal para el reflejo es la distensión del colon terminal y el recto por la entrada de heces; es el reflejo rectoesfintérico. Se produce una contracción del músculo longitudinal del colon terminal y del recto, seguida por una fuerte contracción del músculo circular, actuando como un movimiento peristáltico que fuerza las heces al canal anal. El reflejo también relaja el esfínter anal interno mediante la liberación de NO. La distensión rectal también provoca la sensación de defecación. En este momento, si se relaja de forma voluntaria el esfínter anal externo se produce la salida de las heces por el ano.

El reflejo normalmente conduce a la defecación, sin embargo al igual que en los humanos, en animales entrenados se puede evitar la defecación mediante la contracción voluntaria del esfínter anal externo. La relajación del esfínter anal interno es transitoria, ya que los receptores del recto se acomodan al estímulo de distensión y el esfínter anal interno recupera el tono. Además, el músculo circular del recto se relaja rápidamente para alojar la materia fecal sin que aumente la presión rectal. Así, cuando se contiene la defecación, el reflejo desaparece en unos minutos hasta que las siguientes contracciones del colon impulsen más contenido fecal al recto.

En el perro y el gato, al igual que en el ser humano, la defecación puede ser ayudada aumentando la presión abdominal mediante la contracción del músculo abdominal y el diafragma, con la glotis cerrada. En primer lugar se realiza una inspiración profunda que empuja el diafragma hacia abajo. Luego se cierra la glotis y se contraen los músculos respiratorios, por lo que al estar los pulmones llenos, aumenta la presión intratorácica y la intraabdominal. Luego se contraen los músculos abdominales, que aumenta todavía más la presión abdominal, lo cual ayuda a empujar las heces a través de los esfínteres, que se encuentran relajados. Además, el músculo estriado del canal anal se relaja y el animal adopta la postura de la defecación.

Regulación. Parte del reflejo rectoesfintérico está mediado por el SNE; sin embargo, es reforzado por reflejos que transmiten la información a los segmentos sacros de la médula espinal y vuelven a

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

través de vías eferentes colinérgicas por los nervios pélvicos. La toma de alimento puede favorecer la defecación, ya que estimula la motilidad del colon. El reflejo también está modulado por centros superiores. La sensación de distensión rectal y el control voluntario del esfínter anal externo están mediados por vías en la médula espinal que conducen a la corteza cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

- Accarino A. y Plaza M.A. "Función motora del intestino delgado". En: *Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva.* Lacima, G.; Serra, J.; Mínguez, M. y Accarino, A. (eds.). 2015, Médica Panamericana, Madrid.
- Argenzio R.A. "Motilidad gastrointestinal". En: *Dukes. Fisiología de los Animales Domésticos*. Reece, W.O. (ed.). 2010, Acribia, Zaragoza.
- Bornstein, J.C.; Costa M. y Grider J.R. "Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility". *Neurogastroenterology and Motility* 16 (Suppl 1): 34-38, 2004.
- Breves, G.; Diener, M.; Ehrlein H.J.; Von Engelhardt, W. y cols. "Fisiología del tracto gastrointestinal". En: *Fisiología Veterinaria.* 2004, pp. 323-431. Von Engelhardt, W. y Breves, G. (eds.). Acribia, Zaragoza.
- Christensen, J. "The motility of the colon". En: *Physiology of the gastrointestinal tract.* 3ª edición, 1994, pp. 991-1023. Johnson, L.R. (ed.). Raven Press, Nueva York.
- Cunningham, J.G. y Klein, B.G. *Fisiología veterinaria*. 5ª ed., 2014, Elsevier, Amsterdam.
- Deloose, E.; Janssen, P.; Depoortere, I. y Tack, J. "The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease". *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 9: 271-285, 2012.
- Furness, J.B. *The enteric nervous system*. 2006, Blackwell Publishing, Oxford.
- Hansen, M.B. "Neurohumoral control of gastrointestinal motility". *Physiological Research.* 52: 1-30, 2003.
- Olsson, C. y Holmgren, S. "The control of gut motility". Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: *Molecular & Integrative Physiology.* 128: 481-503, 2001.
- Plaza, M.A. "Transporte de los alimentos en el tracto digestivo". En: *Fisiología Veterinaria*. García Sacristán, A. (ed.). 1995, pp. 528-544. Interamericana/McGraw-Hill, Madrid.
- Rayner, C.K.; Hebbard, G.S. y Horowitz, M. "Physiology of the antral pump and gastric emptying". En: *Physiology of the gastrointestinal tract.* 5ª ed., 2012, pp. 959-976. Johnson, L.R. (ed.). Academic Press, San Diego.
- Ruckebusch, Y.; Buéno, L. y Fioramonti, J. *La mécanique digestive chez les mammifères*. 1981, Masson, Paris.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, D.V.M. *Physiology of small and large animals*. 1991, B.C. Decker Inc, Filadelfia, Hamilton.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 43

Secreción salival

Antonio González Mateos

Contenidos:

- **Tipos de glándulas salivales.**
- **Secreción salival.**
- **Composición de la saliva.**
- **Procesos y mecanismos secretores: acoplamiento estímulo-secreción.**
- **Control de la secreción salival.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las glándulas salivales son estructuras del sistema digestivo que contribuyen con el producto que elaboran, la saliva, a facilitar la deglución del alimento y la digestión del mismo. En función de la especie animal, la secreción de las glándulas salivales cubre un rango amplio de funciones y, entre los animales que las poseen, existen grandes variaciones en su morfología e inervación, lo que refleja su adaptación a la dieta y al entorno. La digestión permite liberar los nutrientes presentes en los alimentos. Es un proceso que tiene lugar a lo largo del tracto digestivo, en el que participan diversas secreciones, además de la propia secreción salival. Estas secreciones crean un ambiente acuoso en el que los nutrientes, moléculas de tamaño reducido en las que se han transformado los alimentos, serán absorbidos en su mayor parte en diferentes porciones del tracto gastrointestinal.

La primera de las secreciones con que tiene contacto el alimento es la saliva. Se trata de una mezcla homogénea de agua, mucus, proteínas, sales minerales y la enzima digestiva tialina (o amilasa salival). Las propiedades y la composición de la saliva que se vierte a la boca en situación de reposo son muy diferentes de las de aquella que se produce durante la ingestión de alimentos. Esto es consecuencia de una diferente contribución de las distingas glándulas salivales al fluido finalmente formado, la saliva.

Las glándulas salivales están localizadas al comienzo del tracto digestivo, en la cavidad bucal. Es aquí donde la secreción salival es mezclada con el alimento durante la masticación, y es aquí también donde comienza el proceso de digestión de los alimentos, un proceso totalmente extracelular. La mezcla de los alimentos con la saliva les confiere además una consistencia adecuada, convirtiéndolos en una pasta húmeda y lubrificada, denominada bolo alimenticio, que es transportado hacia el estómago, atravesando primero el esófago.

Junto con la preparación del alimento para su deglución y la mezcla con el componente enzimático inicial, la saliva también lubrifica y humedece la cavidad bucal. Este aspecto es muy importante, dado que reduce el daño que puede producir el rozamiento de la lengua con las paredes de la boca y el techo del paladar, protegiéndolos. También es responsable del mantenimiento del pH bucal dentro de unos límites y contiene anticuerpos y una enzima con propiedades antibacterianas llamada lisozima; de esta forma, la saliva contribuye a la salud de la cavidad bucal. Además, la saliva crea un ambiente húmedo que, manteniendo en suspensión las partículas químicas que se desprenden del alimento y distribuyéndolas por toda la cavidad bucal, hace posible que se exciten a los botones gustativos, responsables primeros de las distintas sensaciones gustativas. En situaciones en las que se ha reducido el volumen corporal de agua, la secreción salival se reduce, de forma que la sequedad que se produce en la boca es un potente estímulo para beber. De esta forma, podemos decir que la saliva participa también en la regulación del equilibrio hídrico y salino corporal.

Existen particularidades específicas mediante las cuales la saliva realiza una serie de funciones no directamente relacionadas con, o necesarias para, la digestión del alimento. Los rumiantes son animales que producen un gran volumen de saliva, que va a actuar como amortiguador del pH en el tracto digestivo, controlando el efecto de los ácidos que se producen durante la fermentación ruminal. Su saliva posee también propiedades antiespumantes, lo cual es beneficioso porque ayuda a controlar la elevada producción de espuma que tiene lugar durante los procesos de fermentativos y cuya acumulación es responsable en ocasiones de situaciones patológicas (timpanismos). En otras especies animales como el perro, la saliva participa en la regulación de la temperatura corporal porque la evaporación del agua presente en la saliva, durante el jadeo, aumenta la pérdida de calor corporal.

TIPOS DE GLÁNDULAS SALIVALES

La saliva presente en la boca es realmente una mezcla de secreciones procedentes de diversos tipos de glándulas salivales. Podemos distinguir dos grupos de glándulas salivales. El primero de ellos está constituido por las denominadas glándulas salivales menores, localizadas en la mucosa que reviste la cavidad bucal. Se trata de glándulas de pequeño tamaño, no agrupadas entre sí, que elaboran una secreción de carácter mucoso que lubrica y humedece esta cavidad. Pueden ser labiales, palatinas, linguales, genianas y glosopalatinas. Sus secreciones representan poco menos del 10 % del volumen salival total. El segundo grupo está constituido por las glándulas salivales mayores, que son tres pares de glándulas acinosas localizadas fuera de la cavidad bucal y que vierten sus secreciones a través de conductos secretores en la boca. Por su localización anatómica se denominan parótidas, submaxilares (mandibulares) y sublinguales (figura 43.1).

Cada glándula puede ser predominantemente mucosa, serosa o mixta, dependiendo de los tipos celulares más numerosos que la componen. La mayoría de las glándulas salivales menores tienen

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

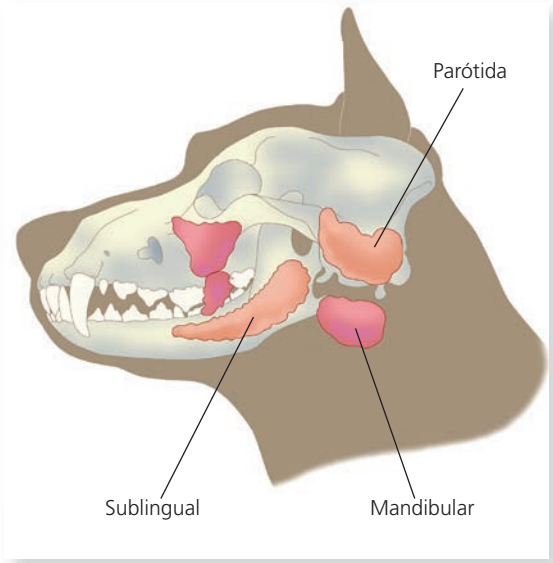


Figura 43.1 Localización de las glándulas salivales principales en el perro.

una estructura mixta, con predominio de los componentes mucosos. La excepción la constituyen las glándulas de Von Ebner o linguales posteriores, que son serosas. Cada glándula secreta por tanto una saliva que refleja la proporción de los tipos de células que la componen. Las de tipo seroso secretan un líquido fluido, mientras que las de tipo mucoso secretan una saliva más espesa o viscosa, rica en mucinas. Además, las tres glándulas mayores participan en la producción de saliva en proporciones diferentes.

La glándula salival de mayor tamaño es la glándula parótida. Está en posición mandibular caudal, cerca del pabellón auditivo. Concretamente, está situada por debajo del arco cigomático, por delante de la apófisis mastoides y detrás de la rama de la mandíbula. Exceptuando el perro (en que es de tipo mucoso) y cachorros (donde su secreción es mixta), la secreción que elabora esta glándula es de tipo seroso, conteniendo agua, iones y amilasa. En volumen representa el 25 % del total de la secreción salival. El conducto parotídeo transporta su secreción y la vierte en el vestíbulo bucal, generalmente frente al segundo molar superior.

La glándula submaxilar es responsable del 70 % del total de la secreción salival que, en conjunto, producen las glándulas salivales. En general, elabora una secreción mixta, de tipo seroso y mucoso, aunque es predominantemente serosa. Existen particularidades en función de la especie animal, siendo mucosa en el perro y gato, serosa en los roedores y mixta en équidos y rumiantes. Esta glándula está localizada por el interior del ángulo de la mandíbula. Se extiende desde la fosa atlantoidea hasta el hueso basihioideo, y suele estar parcialmente cubierta por la glándula parótida. Su conducto secretor se abre en el suelo de la boca, al lado del *frenulum linguae*, la membrana mucosa situada bajo la lengua conocida popularmente como frenillo.

La glándula salival sublingual es la más pequeña de las tres. Es, al igual que la glándula submaxilar, una glándula de tipo mixto; sin embargo, su secreción es mayoritariamente mucosa, rica en mucinas y sin enzimas, y muy apropiada para la lubricación de la boca y del bolo alimenticio. Existen diferencias interespecíficas, siendo de tipo mucoso en el cerdo y rumiantes, mientras que en équidos y pequeños carnívoros su secreción es de tipo mixto. Esta glándula está situada por debajo de la mucosa lingual, entre el cuerpo de la lengua y las ramas mandibulares. Su secreción se vierte en la cavidad bucal a través de diversos conductos separados en el pliegue sublingual y representa el 5 % del total de la secreción salival.

La unidad funcional salival está constituida por un conjunto de células asociadas en una estructura globulosa, en fondo de saco, llamada acino. En él, las células secretoras, o células acinares, se organizan alrededor de una cavidad microscópica interior, hacia la que liberan su secreción. Las células acinares pueden ser serosas, que elaboran una secreción fluida, o mucosas, cuya secreción es más espesa, rica en mucinas.

En las glándulas mixtas encontramos los dos tipos de células que hemos mencionado. Las células serosas tienen una disposición terminal en el acino y presentan en la porción apical (luminal) de su citoplasma los gránulos conteniendo las enzimas. A su alrededor se disponen las células mucosas. La proporción de células serosas y mucosas es diferente en las distintas glándulas salivales, de manera que cada glándula secreta una saliva cuya composición fundamental refleja la proporción de los dos tipos de células que componen sus acinos. Externamente a estos tipos celulares se encuentran un tipo de células denominadas miopetiteliales, que tienen capacidad contráctil. Su contracción conduce al vertido de la secreción salival hacia el sistema tubular y su conducción hacia la cavidad bucal.

En contacto con los acinos encontramos un segundo tipo de células, las células ductales. Estas células se disponen formando los conductos que, desde los más pequeños a los más grandes, se unen entre sí. Las células mioepiteliales también revisten los conductos intercalares. Es través de los conductos salivales por los que se produce la salida de la saliva al exterior de la glándula. Tanto

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

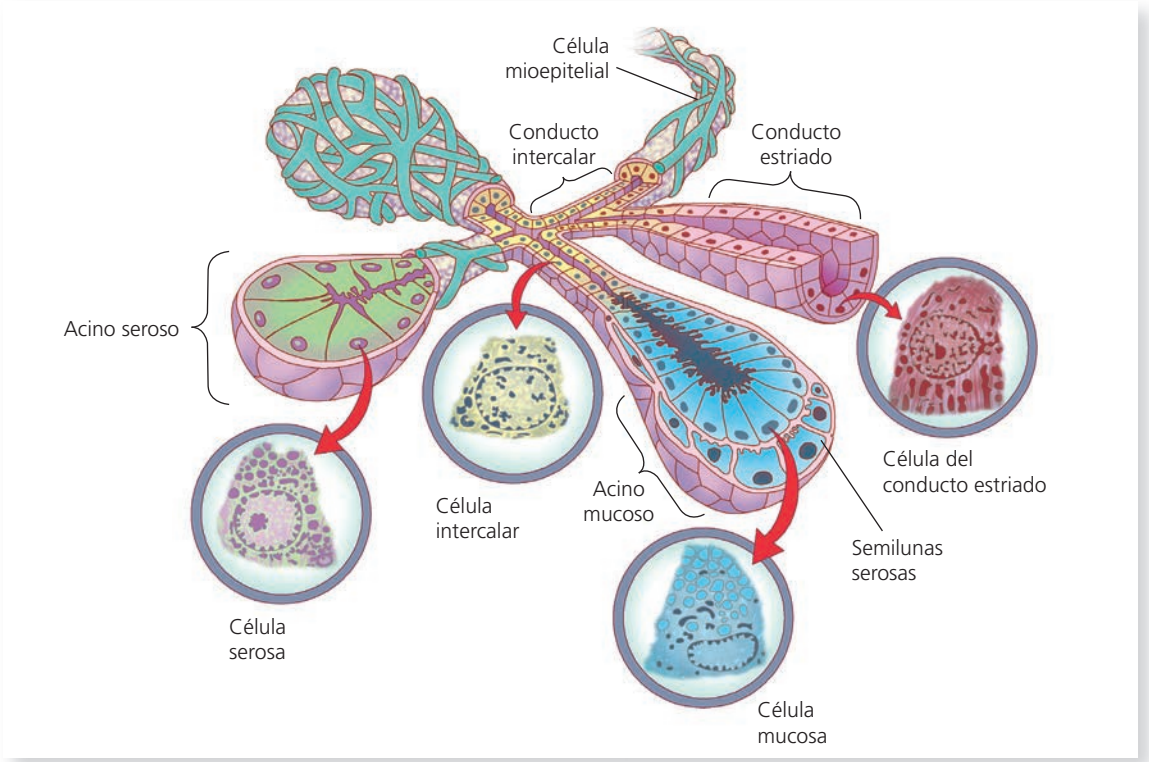


Figura 43.2 Estructura del acino y los conductos que forman la unidad secretora salival.

las células acinares, como las células ductales son células epiteliales polarizadas y se caracterizan por distinguirse en ellas un lado apical y un lado basolateral.

Las unidades secretoras están organizadas de la siguiente forma: cada acino (constituido por las células acinares secretoras) vierte su secreción a un pequeño conducto que se une con los de los demás acinos, iniciando así los conductos secretores. En la glándula se llaman conductos intercalares. Los conductos intercalares drenan a un conducto estriado o bien directamente a un túbulo granular. Varios túbulos granulares desembocan en un conducto intralobular y este converge con otros conductos intralobulares hasta formar el conducto excretor principal (figura 43.2).

SECRECIÓN SALIVAL

La secreción de saliva se realiza de un modo constante, pero con variaciones que dependen de la actividad del aparato digestivo. La máxima producción tiene lugar durante la masticación y la deglución del alimento, mientras que durante los períodos de sueño alcanza su valor mínimo. Además, las glándulas salivales elaboran una cantidad de secreciones que varían en función de la especie de que se trate. En el hombre producen alrededor de 1 litro de saliva al día, mientras que en rumiantes la producción puede alcanzar los 100-200 litros diarios, unos 15 litros al día en el cerdo y unos 30 litros en el caballo.

Debido a su funcionamiento, las glándulas salivales requieren un elevado aporte sanguíneo. En el momento de mayor secreción salival, el riego sanguíneo de las glándulas salivales puede superar proporcionalmente con creces el aporte de sangre a los músculos. Este aporte de sangre es regulado por factores nerviosos y hormonales, mediante la regulación del calibre de los vasos que irrigan las glándulas.

COMPOSICIÓN DE LA SALIVA

La saliva es un fluido de base acuosa, claro, incoloro, que contiene proteínas (mucinas, amilasa o ptialina y lipasa) y electrolitos. Además, también contiene sustancias de defensa o protección como lisozima, tiocianato, inmunoglobulinas, peroxidasas, lactoferrina, histatinas y cistatinas. También se ha encontrado calicreína en la saliva; este compuesto no actúa digiriendo los alimentos, pero colabora

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

mediante la generación de bradicinina, que aumenta el flujo sanguíneo en las glándulas salivales. Debido a que es una mezcla de secreciones provenientes tanto de células serosas como mucosas, la composición de la saliva presente en la boca es variable. Así, dependiendo del grado de estimulación de cada glándula salival, la saliva será más o menos rica en cada uno de sus componentes.

Existen diferencias en la composición de la saliva entre las especies animales. Los animales omnívoros, como por ejemplo la rata o el cerdo, elaboran una secreción salival que contiene amilasa, una enzima con capacidad para digerir los glúcidos. Esta enzima es menos abundante o puede no existir en la saliva de los carnívoros, como el perro o el gato, o en los bóvidos. La saliva de terneros contiene lipasa y su presencia disminuye posteriormente a medida que crecen. Algunas aves elaboran una saliva con una amilasa que conserva su actividad enzimática en el buche.

En su mayor parte, del 97 % al 99 %, la secreción salival está constituida por agua y electrolitos (como por ejemplo, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^- y PO_4^{2-}). En la saliva primaria elaborada por el acino, las concentraciones de estos iones son similares a las plasmáticas, pero se modificarán posteriormente a medida que esta saliva primaria atraviesa los conductos secretores, proceso que dependerá del ritmo de secreción. Con un flujo de secreción bajo, la concentración de Na^+ es de 15-20 mEq/L, aproximadamente; la de Cl^- de 15-20 mEq/L, la de K^+ de 25-30 mEq/L y la de HCO_3^- de 10-15 mEq/L. Cuando aumenta el flujo de saliva, las concentraciones varían encontrándose valores de 80-90 mEq/L para el Na^+, 50 mEq/L para el Cl^-, 15-20 mEq/L para el K^+ y 50-70 mEq/L para el HCO_3^-. El resultado final es una solución hipotónica, pero que se hace isotónica a medida que se estimula la secreción. La concentración final de K^+ es mayor que la del plasma, mientras que las de Na^+, Cl^- y HCO_3^- son inferiores a las plasmáticas. En reposo, la saliva tiene un pH ligeramente ácido, que oscila alrededor de 6. Por el contrario, en los procesos activos de secreción el pH puede incrementarse, hasta alcanzar un valor aproximado de 8. Esta diferencia de pH está relacionada con los procesos de intercambio iónico que se producen en los conductos durante el transporte de la saliva hacia la cavidad bucal. Así, la concentración de HCO_3^- en la saliva aumenta a medida que lo hace el flujo de secreción. Una particularidad que afecta a la presencia de HCO_3^- en la saliva es su relación con respecto a la concentración de CO_2 plasmático. Cuando la presión parcial de CO_2 en la sangre es alta, se incrementa la secreción de HCO_3^- en la saliva. En cualquier caso, la relación entre Cl^- y HCO_3^- tiende a mantenerse constante. La concentración de Na^+ también depende considerablemente del flujo de saliva, aumentando a medida que aumenta la secreción.

La composición de la saliva que elaboran los rumiantes es notablemente diferente a la de los carnívoros. En los rumiantes, la saliva es siempre isotónica con respecto al líquido extracelular y se caracteriza por contener altas concentraciones de HCO_3^- y PO_4^{2-}, así como un pH alcalino. La secreción basal de PO_4^{2-} es mucho más elevada que en no rumiantes, pero a medida que aumenta el flujo de secreción su concentración disminuye, a la vez que se incrementa la concentración de HCO_3^-. Esta composición es fundamental para que la saliva realice su función amortiguadora del pH del producto resultante de las fermentaciones ruminales. Otra característica de la saliva de los rumiantes es su contenido relativamente elevado de nitrógeno, mayoritariamente en forma de urea. Desde el punto de vista energético, este componente será utilizado posteriormente tras sufrir transformaciones en el rumen, representando un aporte diario significativo de nitrógeno en el estómago.

Las enzimas presentes en la saliva comienzan el proceso de digestión de los hidratos de carbono y las grasas presentes en los alimentos durante la masticación. La amilasa salival o ptialina es una enzima digestiva de tipo alfa-amilasa, que degrada los hidratos de carbono, generando maltosa, maltotriosa y alfa-dextrinas límites. Se sintetiza en células serosas, siguiendo los mecanismos generales de síntesis de proteínas, y se almacena en gránulos de secreción en el citoplasma hasta que es secretada por exocitosis. Por su parte, las mucinas proporcionan viscosidad a la saliva, recubren el bolo alimenticio y facilitan su deglución. La lipasa, secretada fundamentalmente por las glándulas sublinguales o de Von Ebner, es una enzima que hidroliza triglicéridos y tiene especial importancia en lactantes, ya que contribuye a la digestión de la grasa presente en la leche. A pesar de lo indicado, el alimento no permanece en la boca el tiempo suficiente para la total ruptura enzimática de los carbohidratos y lípidos, ya que, por lo general, el bolo alimenticio es rápidamente deglutido. Por ello, la acción digestiva de la saliva se realiza fundamentalmente en la porción proximal del estómago. La amilasa es activa a pH neutro o ligeramente alcalino, como el existente en la boca, y se inactiva con el pH ácido que hay en el estómago. Su acción hidrolítica continúa en el estómago hasta que el alimento se ha mezclado con las secreciones gástricas lo suficientemente para que el pH descienda hasta 4, al cual se inactiva. La digestión de los hidratos de carbono, así como de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

las grasas, presentes en el alimento continuará más adelante, cuando se mezclen con la secreción pancreática, rica en enzimas glucolíticas y lipolíticas.

PROCESOS Y MECANISMOS SECRETORES: ACOPLAMIENTO ESTÍMULO SECRECIÓN

La saliva es elaborada por las células acinares y es vertida hacia la luz del acino. El proceso tiene su origen en el paso de un ultrafiltrado desde el plasma al acino, en una secreción desde las células acinares al lumen y en una posterior mezcla con las secreciones de los otros acinos, formando la secreción o saliva primaria. Durante este proceso también se produce un transporte activo de iones hacia la luz del acino. Esta saliva contiene inicialmente agua, electrolitos, enzimas y moco. En su transporte a lo largo del sistema de túbulos, su composición es modificada por las células que forman el epitelio tubular, dando lugar a la saliva secundaria (figura 43.3).

Las células acinares serosas presentan gránulos de secreción en su citoplasma, en los que se almacena la amilasa que ha sido sintetizada. Tras la estimulación de la glándula, se produce la fusión de los gránulos con la membrana apical y se vierte su contenido a la luz del acino, proceso conocido como exocitosis. Las mucinas también se secretan por este mecanismo. La concentración de amilasa varía según la intensidad de la secreción y el grado de estimulación de la glándula. En la boca se añade otro componente enzimático a la saliva secundaria, ya que allí se mezcla con la lipasa lingual (secretada por las glándulas de Von Ebner).

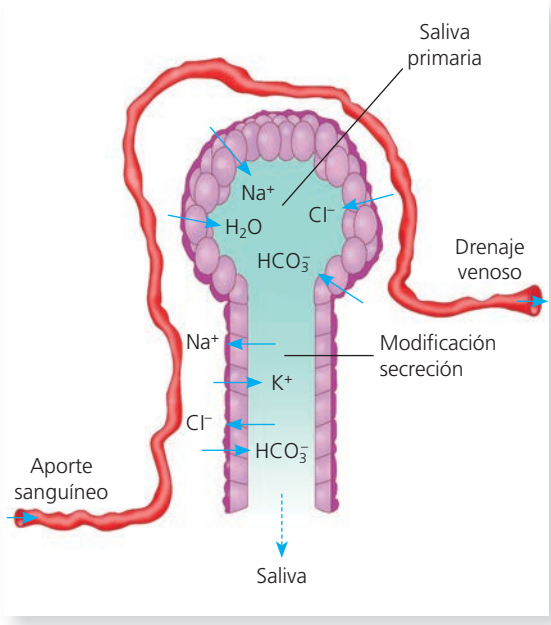


Figura 43.3 Movimientos hidroelectrolíticos en la producción de saliva.

En general, podemos decir que la secreción de agua y electrolitos (la secreción fluida) se activa por la unión de los neurotransmisores autonómicos acetilcolina (ACh) y noradrenalina (NE) a receptores específicos, muscarínicos colinérgicos (de tipo M3) y α- o β-adrenérgicos, respectivamente, localizados en las membranas plasmáticas basolaterales de las células secretoras. También existen en la membrana, aunque en menor número, receptores para otros neurotransmisores, como la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Todos estos son receptores acoplados a proteínas G de membrana. Recientemente se ha descrito también la presencia de un receptor activado por proteasas (PAR-2), cuya activación induce secreción salival en animales que no expresan receptores muscarínicos, aunque el mecanismo responsable de esta secreción no es todavía conocido.

Actuando sobre sus receptores, la NA (en este caso sobre receptores α-adrenérgicos), la ACh y la sustancia P estimulan la secreción fluida. La unión a estos receptores conduce a la activación de la fosfolipasa C (PLC), que va a hidrolizar un fosfolípido de la membrana celular (el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, PIP_2). La activación del metabolismo de los inositoles fosfato de membrana conduce al aumento del metabolito intracelular 1,4,5-trifosfato (IP_3) y de diacilglicerol (DAG). El IP_3, actuando sobre su receptor específico situado en la membrana del retículo endoplasmático, estimula la liberación de Ca^{2+} almacenado, con lo que se incrementa la concentración citosólica del ion. La liberación de Ca^{2+} pone en marcha un circuito de retroalimentación positiva por el que el Ca^{2+} estimula la liberación de más Ca^{2+} desde los depósitos (liberación de Ca^{2+} estimulada por Ca^{2+}). El inicio de la secreción se produce por la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo endoplasmático; sin embargo, el mantenimiento de la secreción de saliva requiere la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular. Este movimiento del ion es activado por el vaciamiento de los depósitos intracelulares de Ca^{2+}.

El aumento en la concentración de Ca^{2+} conduce a la activación de canales de K^+ y Cl^- en las membranas plasmáticas basolateral y luminal, respectivamente. El resultado será una salida neta de K^+ y Cl^-, a los que acompaña el agua por arrastre osmótico. Acompañando la salida de Cl^- tiene lugar el movimiento en la misma dirección de HCO_3^-, de tal forma que las relaciones interna y externa de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

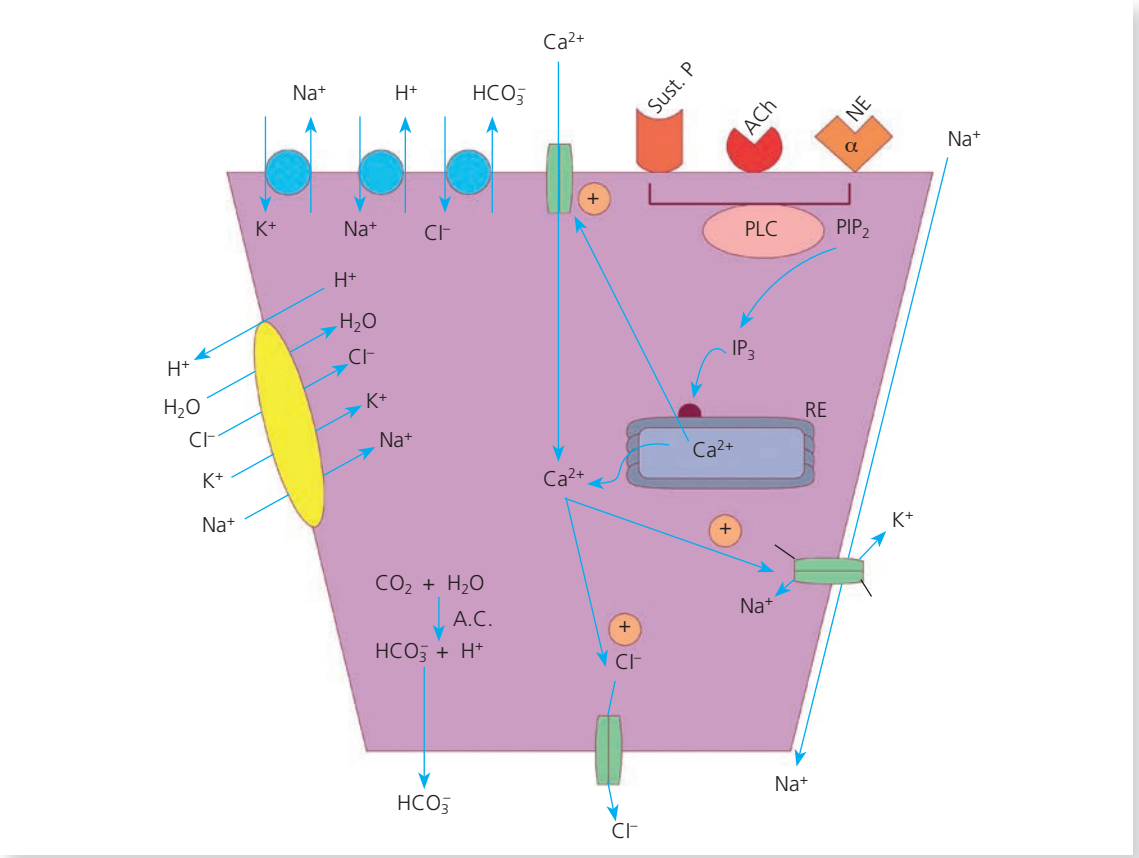


Figura 43.4 Mecanismos celulares implicados en la secreción serosa. El esquema representa una célula acinar.

ambos iones no cambian. La generación de HCO_3^- en la célula acinar se lleva a cabo por la anhidrasa carbónica, que media la conversión de CO_2 y H_2O en HCO_3^- y H^+. El paso de Cl^- a la luz del acino crea un gradiente de carga luminal negativo respecto del intersticio, que posibilitará el paso de cationes por la vía paracelular, con lo que se conserva la electroneutralidad extracelular. El contenido de K^+, que salió de la célula acinar en la fase primera de la secreción, permanece elevado en el intersticio. Por ello, el fluido primario de la secreción salival es rico no solo en Na^+ y Cl^-, sino también en K^+. Posteriormente se recupera la concentración basal de Ca^{2+} en el citosol. Esto va acompañado de una elevación de los niveles de Na^+ intracelular. El movimiento de este último se produce a través un intercambiador Na^+/H^+ y de un cotransporte acoplado a Na^+ de Cl^- y K^+ al interior de la célula. Adicionalmente se produce una captación de agua que restituye el volumen celular, que en un principio había disminuido. La elevación del contenido de Na^+ intracelular activa una bomba Na^+/K^+-ATPasa, que restablece los gradientes de Na^+ y K^+ de reposo. En este momento, la célula se encuentra nuevamente en disposición de responder a un nuevo estímulo (figura 43.4).

En general, la secreción serosa está facilitada por el gradiente de Na^+ que se crea por el funcionamiento de la bomba Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral. El potencial de membrana de la célula acinar es próximo al potencial de difusión del ion K^+, que está controlado por canales para este ion. Este potencial de membrana proporciona la fuerza motriz para el movimiento de Cl^- en la membrana luminal. Este es el paso que inicia la secreción fluida y de electrolitos. El ion Cl^- sale de la célula por el polo apical, fundamentalmente a través de un canal activado por Ca^{2+}.

Un aspecto funcional importante del cotransportador $Na^+/K^+/Cl^-$, localizado en la membrana basolateral, es que se activa por disminuciones en el volumen celular. Su funcionamiento permite la recuperación de este tras la pérdida que se produce por la secreción fluida. Su actividad permite también la recuperación de aproximadamente el 70 % del Cl^- secretado por el polo luminal. Junto con el intercambiador Na^+/H^+ proporciona una cantidad importante del Na^+ necesario para el funcionamiento de la bomba Na^+/K^+-ATPasa. El movimiento de Cl^- también viene determinado por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el funcionamiento de los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- de la membrana basolateral que, actuando en concierto, permiten a la célula captar el Cl^- necesario para su secreción por el polo luminal.

El agua de la saliva es transferida desde el plasma, mediante un proceso secundario, a un transporte activo de los electrolitos por las células acinares, que crearía un gradiente osmótico para el movimiento de agua. Se cree que el movimiento del agua pudiera producirse a través de una ruta paracelular o transcelular, pero no está del todo claro cuál es el mecanismo responsable. En relación con esta vía de transporte de agua, existen unas proteínas de membrana llamadas aquaporinas. Estas proteínas forman un canal en la membrana celular y son responsables del movimiento transcelular de agua en diferentes tejidos. También permiten el desplazamiento de iones, urea, CO_2 y glicerol. De acuerdo con su estructura y sus propiedades de permeabilidad, las aquaporinas se han clasificado en trece tipos (AQPn). Su funcionamiento lógico consiste en su transporte desde vesículas citoplasmáticas y su inserción en la membrana celular tras la estimulación de la célula por un agonista (figura 43.5). Su expresión en las células de las glándulas secretoras ha sido objeto de amplios estudios y se ha sugerido que su función principal es colaborar en la secreción fluida. Estos estudios han permitido detectar la expresión de AQP1, AQP3, AQP4 y AQP5, en la rata; AQP1, AQP3, AQP4 y AQP5, en ratón; AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6 y AQP7, en el hombre. Dentro de la misma especie, existen diferencias en la clase de aquaporina que expresan los distintos tipos de glándulas salivales. De las clases de aquaporinas que se han descrito, solo se ha podido demostrar que la AQP5 juegue un papel directo en el movimiento de agua, mediante estudios realizados en ratones *knockout*. La implicación de las demás clases de aquaporinas no ha podido ser demostrada.

En las células acinares, la secreción mucosa se produce como consecuencia de la estimulación de receptores β-adrenérgicos por las NE y de sus respectivos receptores por el VIP. Así sucede en la glándula submaxilar de la rata y el perro. Sin embargo, en las glándulas sublinguales la secreción de mucina se estimula mediante ACh, mientras que la NE solo provoca incrementos ligeros en la secreción mucosa. En estas glándulas, la secreción de mucina parece tener lugar a través de incrementos del Ca^{2+} intracelular, al igual que ocurría con la secreción de electrolitos.

La activación de los receptores β-adrenérgicos y del VIP conduce a la activación de la enzima adenilato ciclasa, que va a incrementar las concentraciones citoplasmáticas de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). El AMPc activa la proteína cinasa A (PKA) que fosforilará proteínas implicadas en

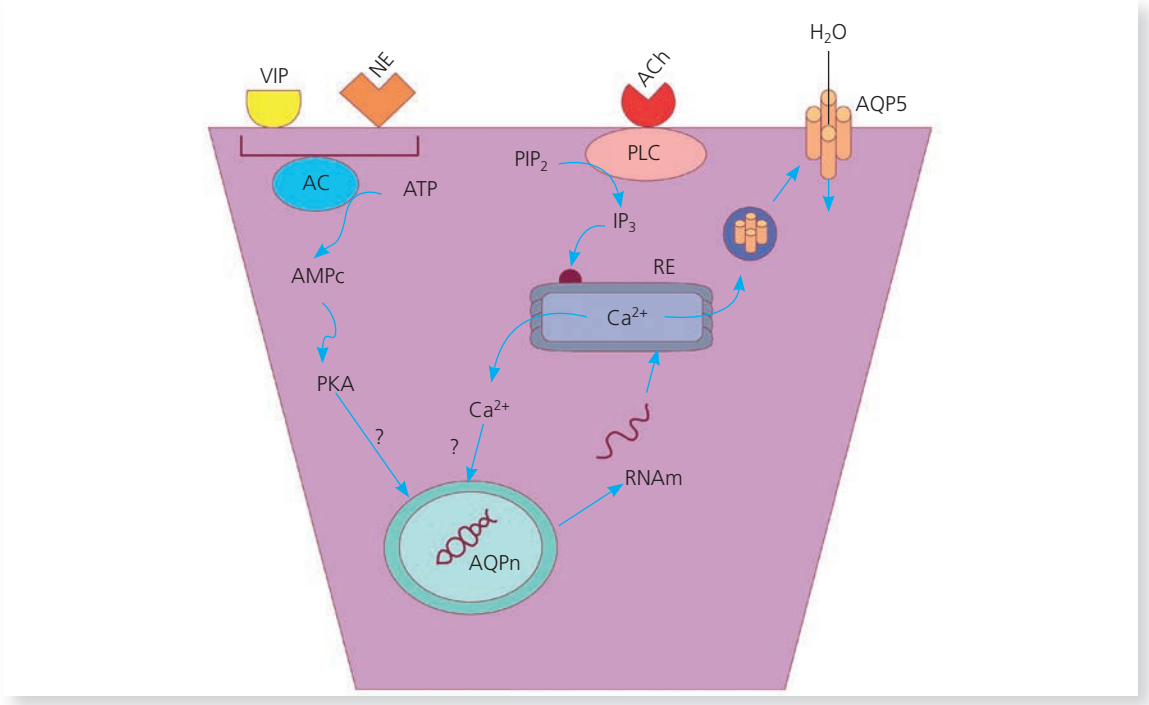


Figura 43.5 Modelo hipotético de transporte de H_2O a través de aquaporinas en las células acinares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

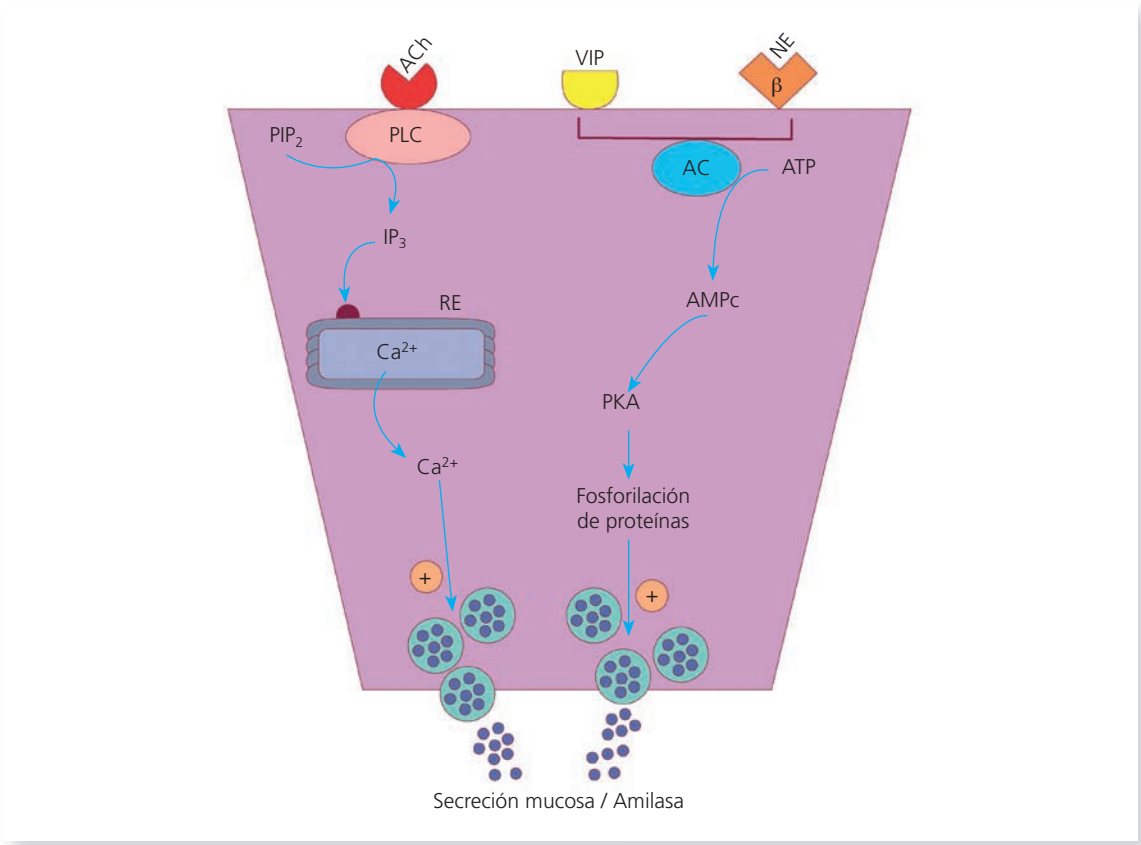


Figura 43.6 Mecanismos celulares implicados en la secreción enzimática y mucosa. El esquema representa una célula acinar.

la exocitosis. Este segundo mensajero es, pues, el responsable de la secreción de mucina y de amilasa, que están almacenadas en los gránulos de secreción. En este modelo celular, las vías de señalización por Ca^{2+} y AMP_c muestran un claro sinergismo en el control de las respuestas celulares que evocan.

Aunque no se ha podido demostrar un papel regulador directo de Ca^{2+} en los procesos de transducción de señales en estas glándulas, los incrementos en el Ca^{2+} citoplasmático que tienen lugar durante la secreción de mucina podrían ser importantes para proveer del ion a los procesos celulares regulados por él y que están implicados en la exocitosis, como son la regulación de los elementos del citoesqueleto y la fusión de membranas (figura 43.6). Las células salivales también expresan receptores de tipo purinérgico, tanto ionotrópicos como metabotrópicos. La activación de estos receptores parece estar acoplada a cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular.

Durante el recorrido de la saliva primaria por los conductos hasta la boca, se reabsorbe fundamentalmente Na^+ y Cl^-, mientras que el K^+ y HCO_3^- son transportados (secretados) hacia la luz del conducto, incrementando su cantidad en la saliva. Algunos estudios indican que los conductos representan una parte muy pequeña del total de las glándulas salivales: un 5 % en la parótida o un 20 % en el caso de la glándula submandibular. En las células que forman la pared de los conductos, existen bombas iónicas y canales que van a participar en la modificación de la saliva primaria.

En el borde basolateral encontramos bombas Na^+/K^+-ATPasas, canales de Cl^- y de K^+ (figura 43.7). Las Na^+/K^+-ATPasas crean un gradiente para los iones Na^+ y K^+ y un potencial de membrana negativo para la secreción fluida y electrolítica. Esto permitirá el movimiento de HCO_3^- hacia la luz de los conductos. El ion Na^+ es transportado a través de la pared luminal mediante el intercambiador Na^+/H^+, y sale de la célula ductal mediante la bomba Na^+/K^+-ATPasa, situada en la membrana basolateral. Los canales de K^+, que son activados por Ca^{2+}, probablemente tienen la función de equilibrar el potencial negativo creado por la secreción de HCO_3^- hacia la luz del conducto. Los estudios existentes también señalan la expresión de canales de K^+ en la membrana basolateral. En este lado

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

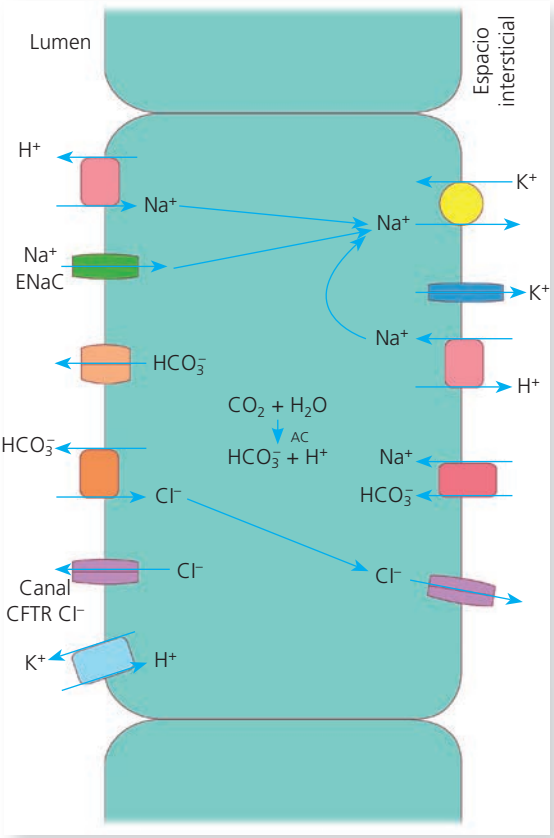


Figura 43.7 Transportes iónicos en las células ductales.

de la célula también se ha descrito la existencia de intercambiadores Na^+/H^+ y contransportadores Na^+/HCO_3^-. Esta asociación utiliza el movimiento de Na^+ para la acumulación citosólica de HCO_3^-. Lo mismo sucede en la membrana apical, aspecto que ha sorprendido a los investigadores. Se cree que la función de esta localización es preservar el pH de la secreción. El ion Cl^-, por su parte, se mueve hacia el espacio intersticial a través de canales específicos.

En el borde luminal de estas células existen intercambiadores Na^+/H^+, intercambiadores Cl^-/HCO_3^-, canales de HCO_3^-, intercambiadores K^+/H^+ y canales denominados CFTR de Cl^-. En relación al transporte de HCO_3^-, se ha observado que es muy variable de una glándula a otra. Es posible que las células ductales de algunas glándulas absorban HCO_3^-, mientras que en otras glándulas se secreta. Incluso existe la posibilidad de que en determinadas glándulas se absorba o se secrete el ion, dependiendo de la actividad nerviosa autónoma. El HCO_3^- es secretado hacia la luz del conducto en intercambio por Cl^- que entra en la célula. El ion Cl^- se mueve después a través de los canales CFTR, reciclando el que se ha intercambiado por el HCO_3^-. El movimiento de Na^+ a través del intercambiador Na^+/H^+ permitiría su recirculación en la células, para permitir el movimiento de HCO_3^-. Una proteína de relevancia en la secreción de HCO_3^- a este nivel es la anhidrasa carbónica (AC). Se ha comprobado que su funcionamiento está acoplado a los complejos que transportan HCO_3^-. Por otro lado, en las células ductales se ha detectado un gradiente intracelular de H^+. Estudios de inmunocitoquímica han permitido detectar en la membrana apical de las células ductales la presencia de bombas que mueven en sentidos opuestos iones K^+ y H^+, encargadas de la generación de este gradiente. Las células ductales también expresan, al igual que otros tipos de células epiteliales, un canal de Na^+ en la membrana apical (ENaC). Este canal parece ser la vía principal de absorción de Na^+.

Por lo que respecta al movimiento de H_2O, se han observado analogías de los conductos de las glándulas salivales con los de las células pancreáticas. Por ello, se cree que el movimiento de H_2O podría producirse por la vía paracelular, a través de la cual se mueve siguiendo el gradiente osmótico. Sin embargo, se ha comprobado que esta vía no puede explicar el movimiento total de agua que se produce durante la secreción de saliva. Se considera también que las células ductales podrían ser impermeables al H_2O, lo que contribuiría a la hipotonicidad de la saliva. A pesar de ello, se reconoce actualmente que una parte importante del movimiento de H_2O se podría producir a través de aquaporinas, y que sería un proceso regulado. Esta hipótesis deriva de experimentos realizados mediante transfecciones que indican que, cuando se expresa, AQP1 participa en la secreción de grandes volúmenes de fluido; aunque no se ha podido confirmar que las células ductales expresen aquaporinas.

En general, los conductos no añaden volumen a la saliva. El resultado de todo este proceso es un fluido hipotónico, con un contenido en Na^+ inferior al que hay en el líquido extracelular. Esto permite la detección de la sal en el alimento que se ingiere. La velocidad con la que se transporta la saliva a lo largo de los conductos va a influir en su composición final, siendo menor la modificación que se produce en su composición cuanto mayor sea la velocidad del flujo de saliva y, por tanto, mayor será su isotonicidad. Es decir, cuando se produce un incremento significativo del flujo de secreción, la saliva hipotónica de los animales no rumiantes se hace casi isotónica, pareciéndose más a la secreción primaria. Esto se produce porque se dificulta el intercambio de Na^+ y Cl^- con K^+ y HCO_3^-, manteniéndose los niveles de los dos primeros en valores similares a los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

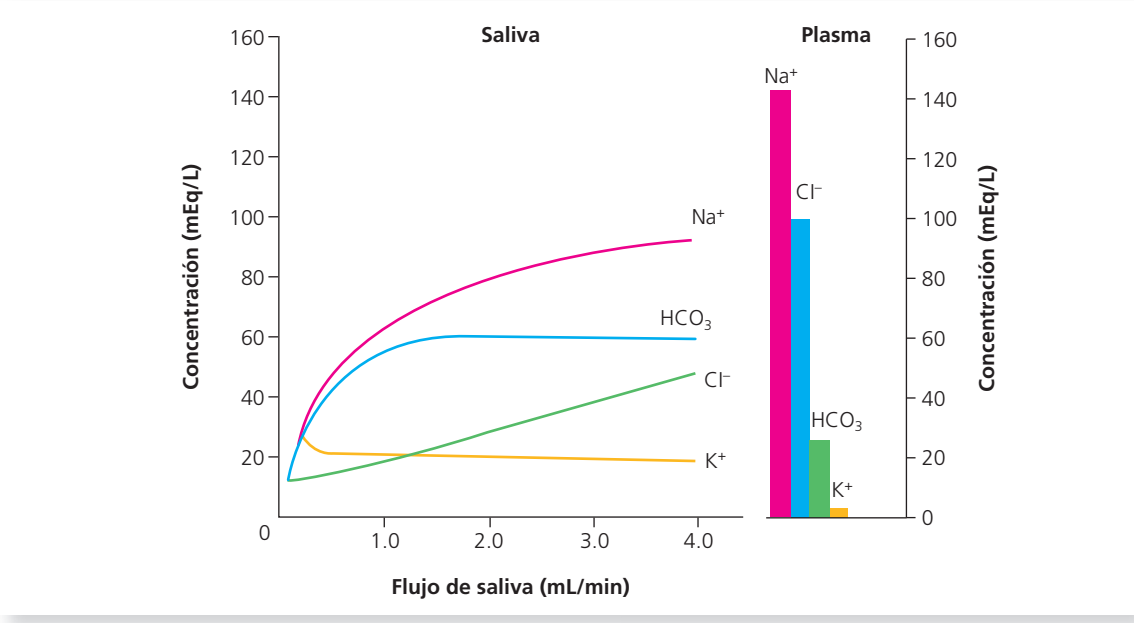


Figura 43.8 Variaciones en la concentración en la saliva de los principales electrolitos en función del flujo de secreción.

plasmáticos. En esta situación, también se observan altos niveles de HCO_3^-, lo que tiene un efecto amortiguador y aumenta el pH (figura 43.8).

CONTROL DE LA SECRECIÓN SALIVAL

Al igual que sucede en otros sistemas fisiológicos, la función de las glándulas salivales está controlada por múltiples señales neurohormonales, que forman parte de complejas rutas reguladoras. Las señales pueden tener un origen endocrino, paracrino o neural. Se ha comprobado que la denervación de las glándulas salivales, excepto la parótida de rumiantes que presenta una secreción espontánea, conduce al cese completo de la secreción salival. Esto induce claramente a pensar que la actividad secretora de las glándulas se debe, casi exclusivamente, a su inervación.

La mayoría de las glándulas salivales están inervadas por las dos divisiones del sistema nervioso vegetativo (parasimpática y simpática), aunque esto no necesariamente implica que las células glandulares tengan una doble inervación. Las terminaciones parasimpáticas liberan ACh que, actuando sobre los receptores muscarínicos de las células acinares, estimula la secreción fluida a través de cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan NA que, actuando sobre receptores de tipo β, modificará las concentraciones de AMPc intracelular y estimulará la secreción de enzimas. Actuando sobre receptores de tipo alfa, la NA estimulará la secreción fluida, así como la contracción de las células mioepiteliales. En las células ductales, la NA estimulará la secreción fluida y de electrolitos, incluyendo la secreción de HCO_3^-.

En contraste con sus acciones antagónicas en otros órganos efectores de la economía orgánica, las dos divisiones del sistema nervioso estimulan la secreción salival; sin embargo, la actividad del parasimpático es más importante. La activación parasimpática conduce a una secreción abundante, de carácter seroso, con pocos componentes orgánicos. Los efectos se deben a la acción sobre las células secretoras y también sobre los elementos mioepiteliales y células del sistema de conductos. El estímulo parasimpático también produce un marcado aumento del flujo de sangre hacia la glándula salival. Los mensajeros implicados son la ACh (que se une con sus receptores muscarínicos), el VIP (que dilata los vasos sanguíneos de las glándulas salivales) y otros mediadores (como la sustancia P o ciertos nucleótidos). La estimulación parasimpática también produce la liberación de calicreína, que actúa sobre el cininógeno plasmático y libera bradicinina. Esta sustancia tiene efectos vasodilatadores sobre la vasculatura glandular. La respuesta a la estimulación simpática es variable, encontrándose notables diferencias entre las distintas especies animales y entre las diferentes glándulas. Por lo general, la es-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

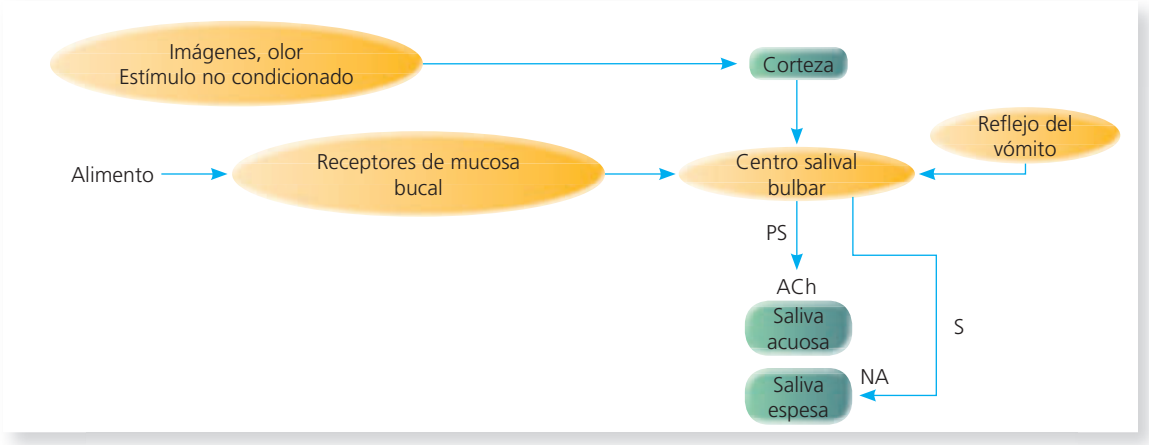


Figura 43.9 Representación esquemática de los mecanismos de control de la secreción salival.

timulación simpática determina la producción de una saliva más escasa y viscosa, y con componentes orgánicos abundantes. El mensajero implicado en esta respuesta es la NA, que se une a receptores adrenérgicos (α o β). Ambas divisiones proyectan también ramas hacia los vasos sanguíneos de la glándula, modulando el aporte de sangre. En el caso de la NA, la estimulación de la secreción salival es transitoria, debido al efecto α-vasoconstrictor que reduce el aporte de sangre a la glándula.

Teniendo en cuenta lo expuesto, en términos generales, podemos aceptar que los impulsos nerviosos simpáticos son el principal estímulo para la secreción de proteínas, mientras que los parasimpáticos son los principales responsables de la secreción fluida, si bien causan también algún movimiento de proteínas hacia la secreción salival. La interrelación entre ambas divisiones es compleja y, aunque ambas afectan al proceso secretor cuando se estimulan, la significación fisiológica de esta inervación dual no está muy clara.

Todos los centros de control están localizados en el bulbo raquídeo. Las señales viajan desde la boca por fibras nerviosas sensitivas a lo largo de los nervios facial (VII par craneal), glosofaríngeo (IX par craneal) y trigémino (V par craneal), y llegan al núcleo del tracto solitario. Desde allí se proyectan interneuronas hacia los centros salivales del bulbo. Los núcleos salivales pueden recibir información desde receptores orales (estímulos mecánicos o químicos) y receptores laríngeos, pero también de otras áreas del tracto digestivo (relacionadas con la sensación de nausea), con distintas intensidades de estimulación. Adicionalmente, se pueden recibir señales desde áreas nerviosas superiores (como estímulos visuales o auditivos que se asocian a la comida), señales de estrés o situaciones de deshidratación. Se puede afirmar que la salivación está regulada por reflejos largos (figura 43.9). Los impulsos aferentes se originan en quimiorreceptores bucales y nasales o en mecanorreceptores bucales. Si bien la secreción de las glándulas salivales principales está mayormente estimulada por sustancias químicas presentes en los alimentos, la secreción de las glándulas salivales menores labiales y palatinas se produce, en menor medida, por la estimulación química, y es más bien debida a estimulaciones mecánicas de la mucosa bucal.

La glándula parótida está inervada por fibras preganglionares parasimpáticas, que parten desde el núcleo salival inferior (núcleo dorsal del IX par craneal) y se dirigen hacia el ganglio ótico. Las fibras postganglionares, formando parte del nervio glosofaríngeo, alcanzan la glándula junto con los vasos sanguíneos que la irrigan. Las glándulas submandibular y sublingual son inervadas por fibras que parten desde el núcleo salival superior (núcleo dorsal del VII par craneal). Discurrirán junto con el nervio facial, formando una rama llamada cuerda del tímpano, para luego asociarse al nervio lingual. Por último, estas fibras hacen sinapsis con los ganglios parasimpáticos localizados cerca de las glándulas. Desde allí emiten sus fibras postganglionares, que llegan a las glándulas (figura 43.10).

Las fibras de la división simpática se inician en los segmentos medulares T1 y T2 y atraviesan los ganglios simpáticos paravertebrales. Haciendo sinapsis en el ganglio cervical superior, las fibras postganglionares discurren a lo largo de las ramificaciones de la arteria carótida que se dirigen a las tres glándulas.

Si bien el sistema nervioso vegetativo parece ser el principal regulador de la secreción de saliva, se ha comprobado que la secreción de hormonas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

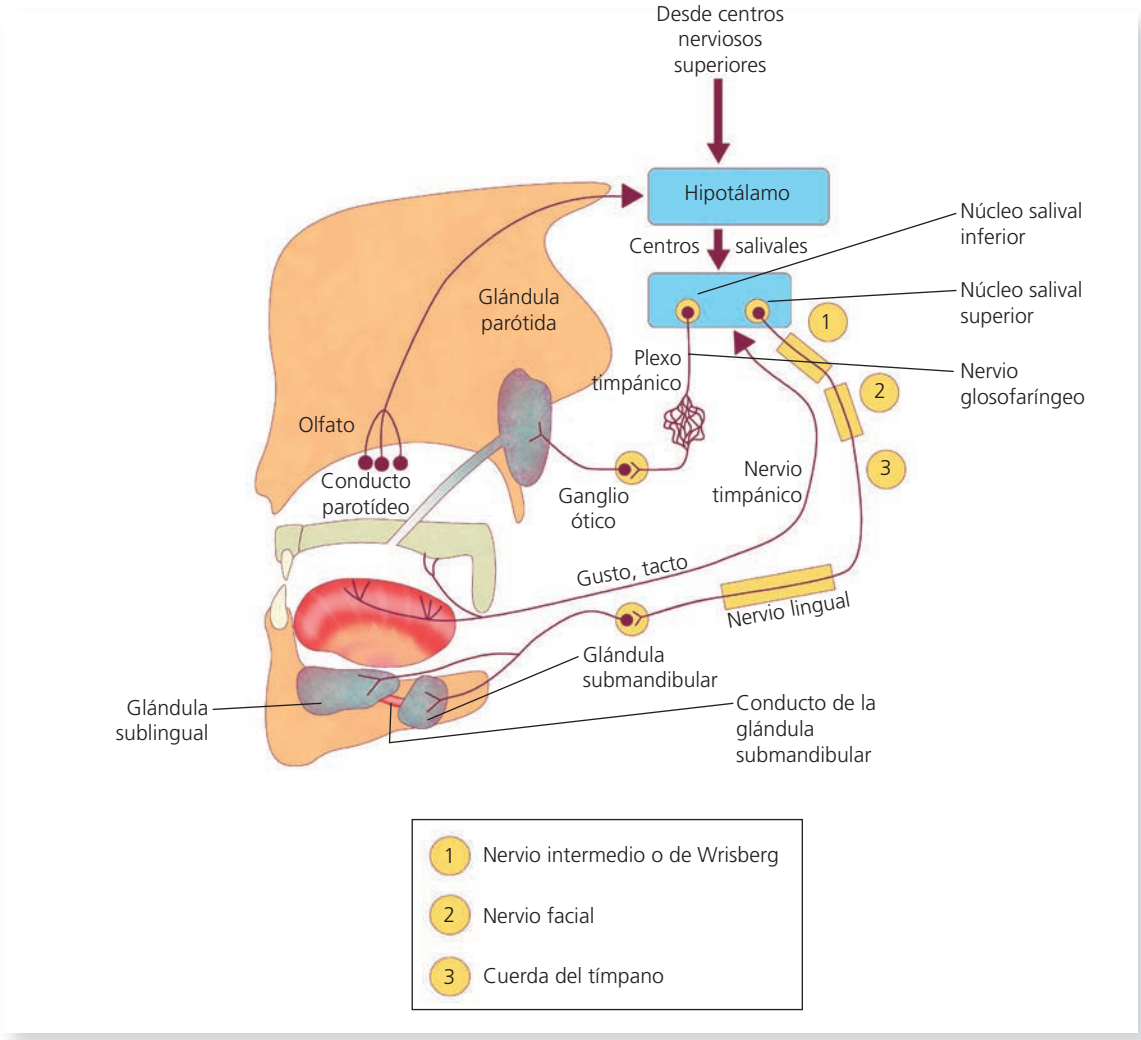


Figura 43.10 Inervación parasimpática de las glándulas salivales.

adrenales influye claramente sobre la relación Na^+/K^+ en la saliva de rumiantes. Un aumento en los niveles circulantes de aldosterona conduce a una disminución de la excreción de Na^+ en la saliva, mientras que aumenta la concentración de K^+. Esta hormona parece estimular la inserción en la membrana celular de transportadores activos de Na^+, que producen un aumento de la reabsorción Na^+ en los conductos, en intercambio con el K^+. Otro efecto que produce la hormona es una disminución del flujo de sangre que llega a las glándulas salivales, por lo que el flujo de saliva se reduce en un 50 %.

El control nervioso de la regulación es efectuado a través de reflejos salivales. Estos reflejos pueden ser de dos tipos:

a) Reflejos no condicionados (encuadrados en la fase bucal de la regulación). La presencia de alimentos en el interior de la boca estimula los quimiorreceptores. Esta información sensorial alcanza las neuronas del centro salival, que envían órdenes eferentes a las glándulas, incrementado la secreción. Estos reflejos también se activan por otros estímulos sensoriales, como puede un objeto que toca los labios o la cavidad bucal, o el movimiento de la lengua o de la mandíbula.

b) Reflejos condicionados (encuadrados en la fase cefálica de la regulación salival). Se producen en respuesta a señales provenientes de estímulos normalmente asociados con la comida, como la olfacción de alimentos, la visión de estos, un determinado sonido o el simple recuerdo de alimentos. Las señales nerviosas se inician en centros superiores del sistema nervioso.

Teniendo en cuenta los mecanismos nerviosos reflejos descritos, que son base de la secreción de saliva, y los efectos de las divisiones del sistema

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nervioso vegetativo sobre la producción de saliva, podemos diferenciar distintas fases en la secreción salival:

1) Fase cefálica: se refiere a la secreción de saliva que se produce con anterioridad a la entrada del alimento en la boca. Se desencadena como consecuencia de los reflejos condicionados.
2) Fase bucal: se produce un aumento de la secreción de saliva como consecuencia de la estimulación de receptores bucales por la presencia del alimento. Se trata de reflejos no condicionados.

Determinadas situaciones, no directamente relacionadas con las dos fases anteriores, pueden estimular también la secreción de saliva. Así, a estas dos fases podríamos añadir una fase esofágica (el paso del alimento por el esófago puede estimular ligeramente la secreción salival), una fase gástrica (la presencia de un contenido irritante en el estómago estimula la secreción salival, con carácter previo al vómito) y una fase intestinal (de la misma manera que en la fase gástrica, la presencia de contenido irritante en la porción proximal del intestino delgado puede estimular la secreción de saliva).

BIBLIOGRAFÍA

- Carpenter, G.H. "The secretion, components, and properties of saliva". *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2013; 4:267-276.
- Catalán, M.A.; Ambatipudi, K.S. y Melvin, J.E. "Salivary gland secretion". En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 5ª ed., 2012. Johnson, L. R. (ed.). Elsevier Inc., Nueva York.
- Cook, D.I.; Dinudom, A.; Komwatana, P. y Young, J.A. "Control of Na^+ transport in salivary duct epithelial cells by cytosolic Cl^- and $Na^{+"}$. *Eur. J. Morphol.* 1998; 36, Suppl: 67-73.
- Delporte, C. "Aquaporins in salivary glands and páncreas". *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1840: 1524-1532.
- Lee, M.G.; Ohana, E.; Park, H.W.; Yang, D. y Muallem, S. "Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion". *Physiol. Rev.* 2012; 92:39-74.
- Melvin, J.E.; Yule, D.; Shuttleworth, T. y Begenisich, T. "Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells". *Annu. Rev. Physiol.* 2005; 67:445-69.
- Proctor, G.B. y Carpenter, G.H. "Salivary secretion: mechanism and neural regulation". *Monogr. Oral Sci.* (2014) 24:14-29.
- Zhang. G.H.; Wu LL, Yu.GY. "Tight junctions and paracellular fluid and ion transport in salivary glands". *Chin. J. Dent. Res.* 2013; 16:13-46.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 44

Secreción gástrica

Cristina Camello Almaraz

Contenidos:

- **Estructura de la mucosa gástrica.**
- **Composición y secreción del jugo gástrico: ácido clorhídrico, factor intrínseco, proenzimas, mucus y bicarbonato.**
- **Mecanismos de protección de la mucosa gástrica.**
- **Regulación de la secreción gástrica: elementos reguladores, secreción basal y secreción postprandial.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las principales funciones del estómago son almacenar el alimento temporalmente en forma de quimo y liberarlo al duodeno a una velocidad controlada, completar la digestión mecánica del alimento iniciada previamente con la masticación, iniciar la digestión química de las proteínas mediante enzimas como la pepsina y la digestión de lípidos mediante la lipasa gástrica y preparar la absorción de vitamina B_{12} y Ca^{2+}. Además, el estómago tiene un importante papel protector, ya que en él se destruye una gran cantidad de agentes patógenos presentes en el alimento y protege su propia mucosa de las secreciones gástricas. Para llevar a cabo todas estas funciones, la mucosa gástrica, expuesta a la luz del estómago, cuenta con células especializadas en la secreción de moco, H^+, Cl^-, Na^+, HCO_3^-, K^+, proenzimas, factor intrínseco y glicoproteínas, así como moléculas reguladoras del proceso secretor (gastrina, histamina y somatostatina).

ESTRUCTURA DE LA MUCOSA GÁSTRICA

En general, existen dos tipos de mucosa gástrica: glandular o secretora y no glandular, cuya extensión e importancia varía entre las diferentes especies animales (figura 44.1). La zona no glandular de la mucosa gástrica está cubierta por un epitelio escamoso estratificado que varía su extensión según la especie. Este epitelio ocupa una amplia zona en la rata y el caballo, estando perfectamente separado de la zona glandular; en animales policavitarios, como la especie bovina, el epitelio escamoso estratificado ocupa la mayor parte del estómago, siendo casi inexistente en la mayoría de los animales domésticos monocavitarios y en humanos. Aunque la función del epitelio escamoso estratificado no está clara, todo parece indicar que facilita la digestión fermentativa, al evitar que el alimento se mezcle con secreciones ácidas que perjudicarían la fermentación.

La mucosa gástrica glandular es bastante extensa en la mayoría de los animales monocavitarios, es más reducida en la rata y el caballo y con muy poca representación en los rumiantes. La superficie de la mucosa gástrica glandular está cubierta por un epitelio cilíndrico cuya función principal es secretar mucus y una solución alcalina rica en bicarbonato. En esta mucosa glandular se distinguen invaginaciones llamadas criptas gástricas en las que vierten sus secreciones las glándulas gástricas (figura 44.2).

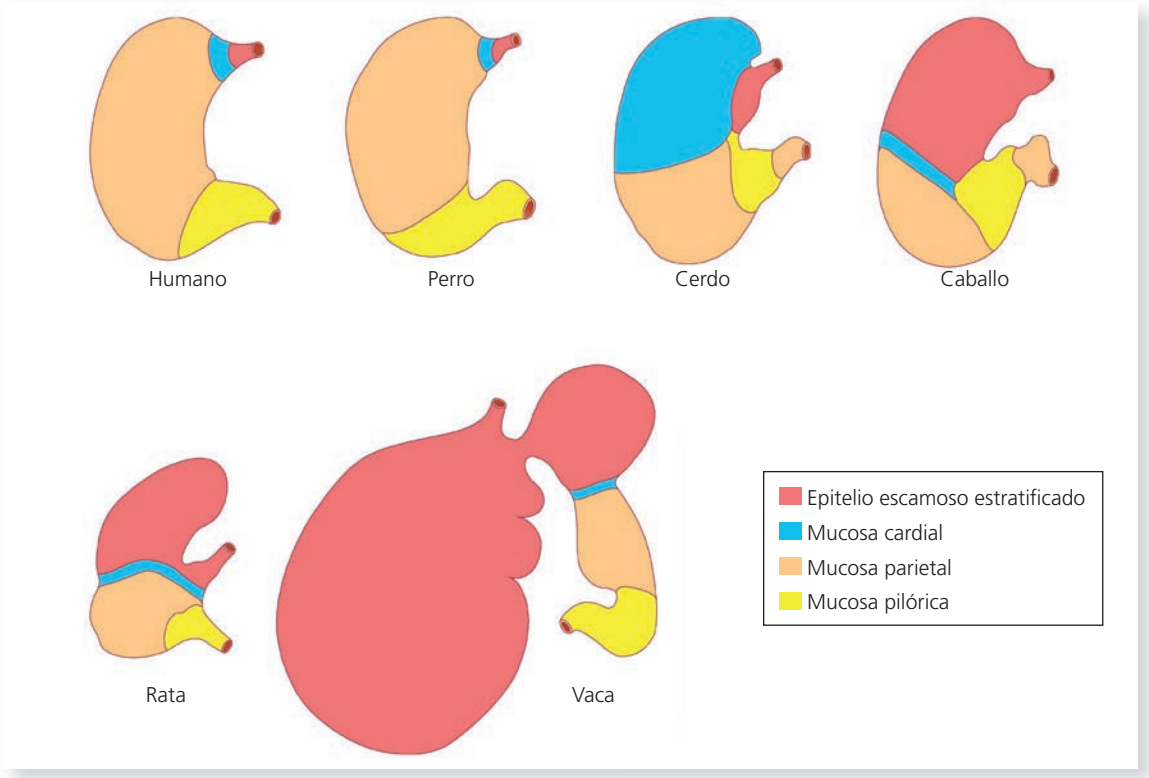


Figura 44. 1 Representación de los diferentes tipos de mucosa gástrica en animales rumiantes, no rumiantes y en humanos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

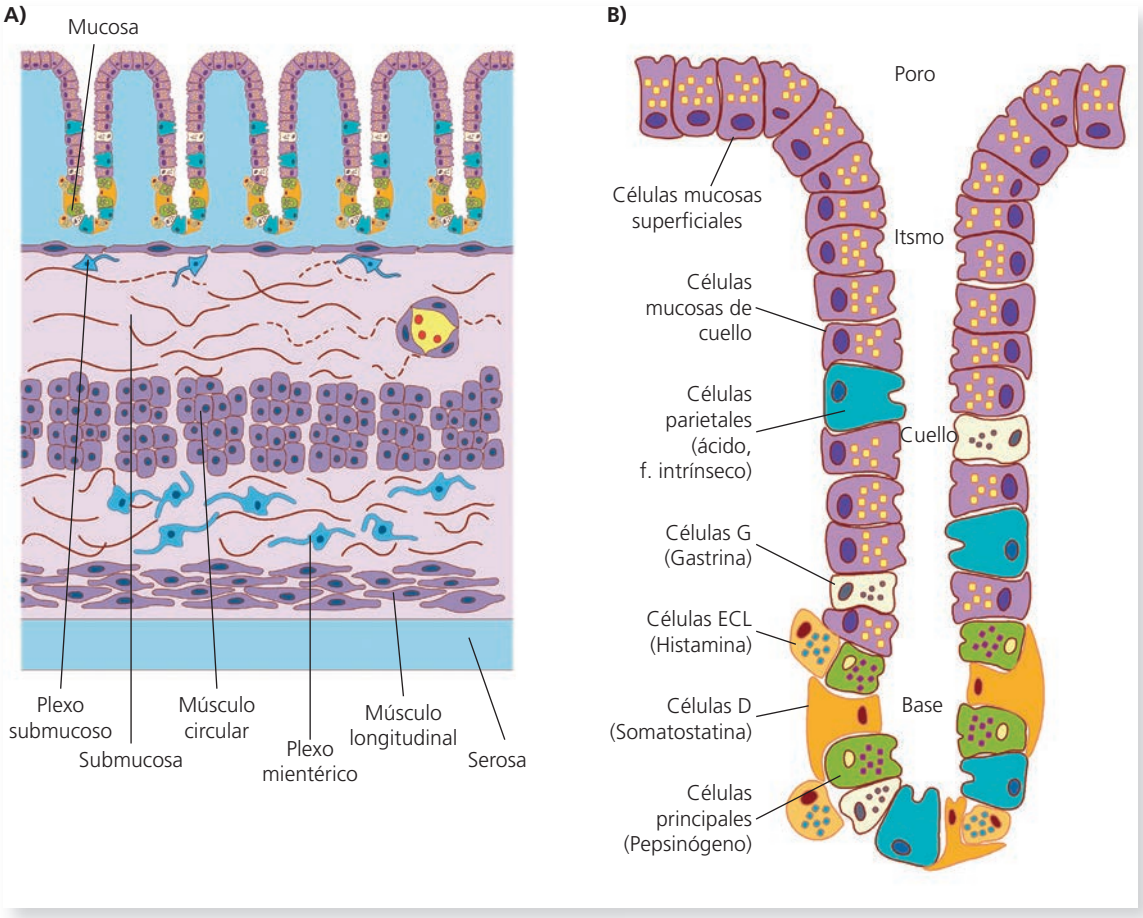


Figura 44.2 Estructura de las glándulas gástricas. **A)** Esquema de las diferentes capas de la pared gástrica. **B)** Representación de los tipos de células presentes en las glándulas gástricas. La posición y cercanía entre las células permite la regulación paracrina y endocrina de la secreción gástrica.

La zona de la cripta más próxima a la luz del estómago se denomina poro gástrico y está recubierto por células mucosas superficiales que secretan un moco espeso que protege el epitelio del estómago de las condiciones ácidas y de las disgregaciones mecánicas. Las glándulas no son idénticas en toda la mucosa gástrica; de hecho, la mucosa se divide en mucosa cardial, parietal u oxíntica y pilórica, según el tipo de glándulas que presente (figura 44.1).

La mucosa del cardias posee glándulas cardiales, tubulares, muy ramificadas y sinuosas. Están revestidas por un epitelio cúbico simple que secreta un producto mucoso alcalino, el cual protege a la mucosa esofágica de las secreciones ácidas del estómago. En el perro y en el hombre la mucosa del cardias se encuentra muy cerca de la unión gastroesofágica y ocupa una zona relativamente pequeña. Esta mucosa tiene una extensión importante solamente en el cerdo, ocupando más de la mitad craneal de la mucosa gástrica.

En la mucosa parietal se encuentran las glándulas oxínticas, rectas, alargadas y con tres partes bien definidas: el itsmo, que es un estrechamiento de la luz de la cripta, el cuello y la base de la cripta en la zona más profunda (figura 44.2). En el cuello se disponen las células mucosas del cuello que, además de secretar moco fluido, actúan como células progenitoras de la mucosa gástrica, ya que su capacidad de división y diferenciación les permite convertirse en los distintos tipos de células maduras que forman parte de la pared del estómago. Dispuestas entre las células mucosas del cuello se encuentran las células parietales u oxínticas, cuya función principal es la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y del factor intrínseco. En la base de las glándulas oxínticas se encuentran las células principales, que secretan pepsinógeno (un precursor de la enzima digestiva pepsina), gelatinasa, lipasa y renina. Estas glándulas también poseen células D, productoras de somatostatina, y las células similares a las enterocromafines (ECL), productoras de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

histamina. La mucosa parietal es la más extensa en el estómago humano, en el perro y en el abomaso de los rumiantes (66 % de la superficie total). En el cerdo y el caballo esta mucosa solo representa un 33 %.

Por último, recubriendo la zona aboral cercana al píloro se encuentra la mucosa pilórica, compuesta por glándulas pilóricas y cuya principal función es la producción de moco. Estas glándulas también poseen células endocrinas como las células G productoras de gastrina, así como células D y células similares a las enterocromafines (ECL).

Para que la función gástrica sea efectiva, la mucosa debe estar regulada por el sistema nervioso entérico (SNE), un denso y extenso entramado de neuronas cuyos cuerpos se encuentran dentro de la pared gástrica. Aunque el SNE puede controlar de forma independiente la actividad gástrica, recibe y manda información al sistema nervioso central a través de neuronas simpáticas y parasimpáticas (nervio vago) (figura 44.5). Las fibras eferentes parasimpáticas llegan desde el tallo encefálico como neuronas preganglionares y hacen sinapsis en neuronas postganglionares del SNE. Estas neuronas pueden liberar neurotransmisores como acetilcolina (ACh), péptido liberador de gastrina (GRP), óxido nítrico ($NO\cdot$), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP). El SNE regula la secreción de ácido directamente (mediante ACh) e indirectamente regulando la secreción de gastrina por las células G (mediante ACh y GRP), de somatostatina por las células D (mediante ACh y VIP) y de histamina por las células ECL (PACAP) (figura 44.5).

COMPOSICIÓN Y SECRECIÓN DEL JUGO GÁSTRICO

En los animales no rumiantes la secreción gástrica que se produce durante los períodos digestivos (prandiales) es muy diferente a la producida en los períodos interdigestivos. En los períodos digestivos, la secreción es más rápida y con una composición diferente. Sin embargo, de nuevo existen diferencias entre especies; en el perro, por ejemplo, la ingesta aumenta considerablemente el volumen de jugo gástrico (1,5 L por Kg de carne ingerida), mientra que en el cerdo, en el que el alimento permanece en la zona de mucosa gástrica cardíaca (muy extensa en esta especie) hasta ser evacuado, la secreción de jugo gástrico es bastante continua. En los rumiantes, la secreción en el abomaso es continua tanto en velocidad como composición, debido a las peculiaridades de ritmo de ingesta que poseen. En cualquier caso, la secreción gástrica es una secreción exocrina, formada principalmente por H^+, Cl^-, Na^+, HCO_3^-, K^+, factor intrínseco, proenzimas, glucoproteínas y moco.

Ácido clorhídrico

El principal componente de la secreción gástrica es el ácido clorhídrico (HCl), un ácido fuerte que se disocia en H^+ y Cl^-. Este ácido es secretado por las células parietales en la profundidad de las glándulas gástricas y confiere a la luz del estómago un pH cercano a 1. El pH citoplasmático de las células parietales es de 7,2, lo que significa que estas células bombean H^+ en contra de gradiente de concentración, siendo la concentración de H^+ 2,5 millones de veces mayor en la luz del estómago.

La secreción se inicia cuando los H^+ del interior de las células parietales son bombeados a la luz gástrica mediante una H^+-K^+-ATPasa que los intercambia por K^+ (figura 44.3). Estas bombas se localizan en las membranas tubulovesiculares de las células parietales, que además poseen un alto número de mitocondrias y un sistema de canalículos secretores ramificados que converge en un poro en común en la zona luminal de la célula. Cuando las células parietales se estimulan (por las hormonas gastrina e histamina o por el neurotransmisor ACh), las membranas tubulovesiculares se fusionan con las membranas de los canalículos, aumentando la superficie secretora. Los protones bombeados a la luz proceden del ácido carbónico formado en el citosol a partir de H_2O y CO_2, por acción de la anhidrasa carbónica, enzima presente en la mucosa gástrica a elevadas concentraciones. Por otra parte, el K^+ intercambiado por H^+ vuelve a salir de la célula a través de canales en la membrana secretora por difusión electroquímica; sin embargo, su concentración citosólica se mantiene elevada, ya que entra desde el medio extracelular mediante el cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la membrana basolateral, que permite también la entrada de Na^+ a favor de gradiente y la acumulación de Cl^- en contra de gradiente.

El HCO_3^- generado por la anhidrasa carbónica difunde a través de la membrana basolateral mediante el intercambio con aniones Cl^-, que entran en la célula en contra de gradiente. Como resultado de la acción del intercambiador Cl^-/HCO_3^- y del cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$, el Cl^- se concentra en el citosol de las células parietales para salir a la luz gástrica por canales de membrana mediante difusión simple. De esta forma, la célula consigue Cl^- para su secreción a la luz glandular, mientras que el bicarbonato es secretado a la sangre.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

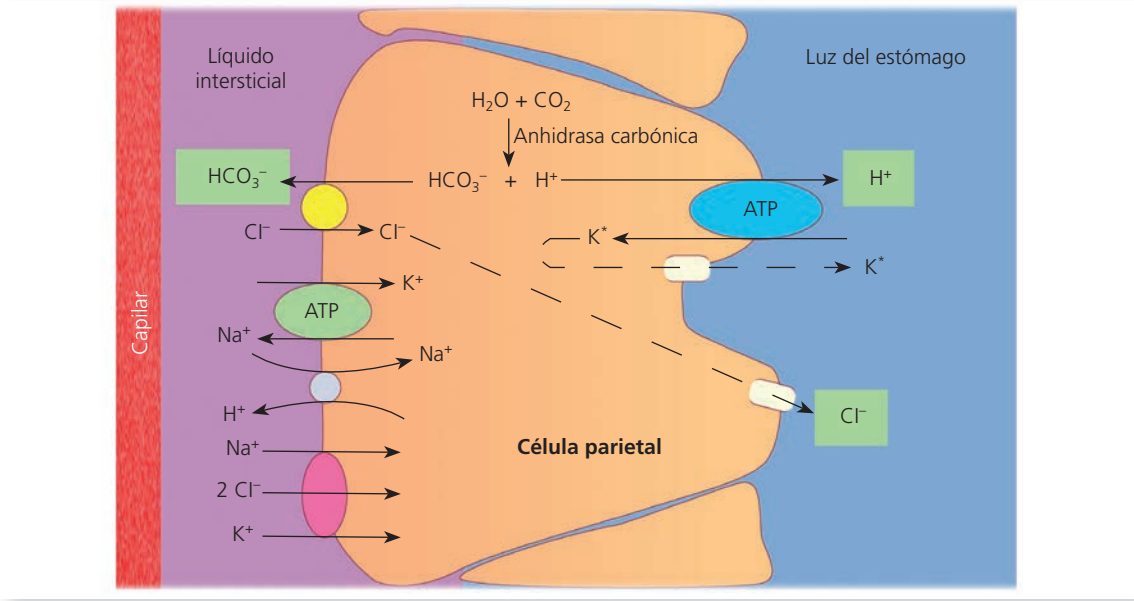


Figura 44.3 Secreción de ácido por las células parietales. La secreción de ácido requiere H^+-K^+-ATPasas y canales de K^+ y Cl^- en la membrana apical. En la membrana basolateral se encuentran bombas Na^+-K^+ ATPasas, intercambiadores Na^+/H^+ y $Cl^-/HCO3^-$ y cotransportadores Na^+-$2Cl^-$-K^+. El ácido es secretado hacia la luz gástrica y el bicarbonato es transportado a la zona basolateral y pasa a la circulación local.

Durante periodos de intensa estimulación (tras la ingesta de alimentos), la cantidad de bicarbonato absorbido por la sangre es alta y la sangre venosa procedente del estómago se vuelve alcalina. Esta alcalinización se conoce como marea u onda alcalina postprandial. Este proceso es energéticamente costoso, por lo que las células oxínticas tienen numerosas mitocondrias cerca de las tubulovesículas.

Factor intrínseco

El factor intrínseco es una glucoproteína elaborada por las células parietales u oxínticas y secretada por exocitosis a la luz del estómago. Su principal función es formar complejos con la vitamina B_{12} (cianocobalamina), por la que tiene alta afinidad y a la que se une en proporción 1:1 principalmente en el duodeno, aportándole de esta manera una gran resistencia a la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas. Cuando el complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} llega al íleon, se une a un receptor específico y se absorbe la vitamina B_{12}.

Proenzimas

La principal enzima inactiva presente en el jugo gástrico es el pepsinógeno. Lo secretan las células principales de las glándula oxínticas y realmente es una mezcla de precursores de isoenzimas (se han identificado hasta 7 diferentes), incluidos en dos grupos: pepsinógeno I y II. El pepsinógeno es sintetizado inicialmente como prepepsinógeno y, tras diferentes cambios conformacionales, se convierte en pepsinógeno y se almacena en gránulos intracelulares, donde permanecen hasta su exocitosis. El pepsinógeno es transformado en pepsina activa en la luz del estómago mediante una reacción autocatalítica que depende del pH: se forma casi instantáneamente a pH 2, pero muy lentamente a pH entre 5 y 6. La pepsina es una endopeptidasa que inicia la digestión de las proteínas de los alimentos, siendo especialmente eficaz sobre el colágeno, aunque es capaz de hidrolizar un amplio rango de uniones peptídicas.

En la mucosa abomasal de los rumiantes también se producen grandes cantidades de lisozima C, una enzima resistente a la acción de la pepsina y capaz de destruir las células bacterianas procedentes del rumen. Otra enzima presente en el jugo gástrico es la lipasa secretada simultáneamente con el pepsinógeno, aunque realmente menos del 10 % de la digestión de las grasas tiene lugar en el estómago.

Mucus y bicarbonato

El mucus es producido por las células mucosas del cuello de las glándulas gástricas y está formado por glucoproteínas de alto peso molecular (mucina), con una estructura central proteica rodeada

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de numerosas cadenas de carbohidratos que están en continua renovación. Este moco insoluble se dispone sobre la mucosa gástrica, adherido a las células epiteliales formando una fina capa de espesor constante (100-400 µm) gracias al dipalmitolfosfatidil colina (DPPC), un agente surfactante que favorece su unión a las células epiteliales y que permite que el moco actúe como barrera física entre la luz del estómago y el epitelio.

El bicarbonato es secretado por las células mucosas junto con el moco y también es transportado pasivamente hacia la luz del estómago desde los capilares del estómago, debido a las altas concentraciones que el bicarbonato alcanza en el lecho vascular. Además, se ha descrito un transporte activo de HCO_3^- mediante intercambio HCO_3^-/Cl^-. El bicarbonato queda así aislado y en contacto con la membrana apical del epitelio, de forma que puedan tamponar los H^+ que lleguen tras atravesar la capa de mucus hidrofóbica. Se ha demostrado que la capa que se encuentra inmediatamente por encima de la superficie del epitelio gástrico tiene un pH de 7, a pesar de que la luz gástrica posea un pH alrededor de 2 (figura 44.4).

MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA

La mucosa gástrica está continuamente expuesta a agentes endógenos y exógenos que pueden dañarla. Los agentes endógenos más importantes son el HCl y el pepsinógeno, que pueden conducir a la autodigestión de la mucosa gástrica. Los agentes exógenos son sustancias presentes en los alimentos (sustancias citotóxicas, inhibidores enzimáticos, corticosteroides, etc.) que también pueden dañar la integridad del epitelio y de la mucosa gástrica. Los mecanismos de protección que permiten al epitelio adaptarse a estos agentes son la secreción de moco y bicarbonato, si bien existen otros dos factores de gran importancia, como son el flujo sanguíneo y la capacidad de regeneración celular.

En primer lugar, la capa de moco adherida al epitelio lo protege del daño mecánico que podría suponer el contacto directo del bolo alimenticio con la pared gástrica; además, impide la difusión de los H^+ del jugo gástrico hacia las células epiteliales, ya que crea una capa tamponada por bicarbonato que amortigua el pH del ácido gástrico, actuando como barrera química y evitando el daño del epitelio (figura 44.4). Cuando la mucosa gástrica se lesiona, se forma una cápsula mucoide formada por moco, fibrina y restos celulares que favorece una intensa proliferación celular que repara la zona dañada. Este proceso será posible siempre que el flujo sanguíneo permita el aporte energético y de oxígeno necesario tanto para el proceso secretor como de regeneración. Además, el flujo sanguíneo es crucial para el mantenimiento del pH en la barrera moco-bicarbonato: si el epitelio y la mucosa no están dañadas, la difusión de H^+ hacia el epitelio es mínima y los pocos H^+ que puedan difundir al interior del tejido son tamponados por el bicarbonato sanguíneo o retirados por la microcirculación gástrica. Si esta circulación se ve alterada, el proceso se interrumpe y se acumulan H^+ en la mucosa.

Un importante papel en el mantenimiento de la microcirculación y funciones del epitelio lo tienen sustancias vasoactivas que se liberan localmente provocando vasodilatación. Así, se ha descrito que la propia mucosa gástrica secreta grandes cantidades de prostaglandinas, hay producción endógena de óxido nítrico (NO) y existen terminaciones nerviosas con CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Todos estos mediadores poseen un efecto vasodilatador local y mantienen la función de las células endoteliales. Las prostaglandinas también estimulan la secreción de moco y bicarbonato por la mucosa gástrica. Un defecto en la síntesis de estas sustancias puede conducir al daño del epitelio gástrico, cosa que sucede cuando se

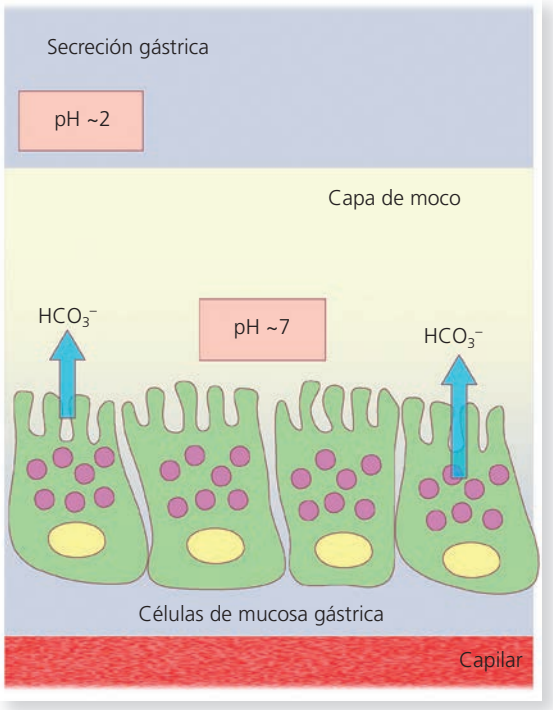


Figura 44. 4 Barrera de mucus-bicarbonato de la mucosa gástrica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 44.1 Actividad de las células secretoras de la mucosa gástrica.

Tipos de células	Sustancia secretada	Estímulo para la secreción	Función de la secreción
Células mucosas del cuello	**Moco**	Secreción basal	Barrera física entre el epitelio y la luz gástrica
	Bicarbonato	Secreción basal	Barrera química al amortiguar los H^+ del jugo gástrico
Células parietales	**HCl (ácido)**	Acetilcolina Gastrina Histamina	Activa el pepsinógeno (pepsina) Destruye microorganismos
	Factor intrínseco		Forma complejos con la vitamina B_{12} que se absorben
Células similares a enterocomafines (ECL)	**Histamina**	Acetilcolina Gastrina	Estimula la secreción ácida gástrica
Células principales	**Pepsinógeno**	Acetilcolina Ácido Secretina	Digiere las proteínas
	Lipasa		Digiere las grasas
Células D	**Somatostatina**	Ácido en el estómago	Inhibe la secreción ácida gástrica
Células G	**Gastrina**	Acetilcolina Péptidos Aminoácidos	Estimula la secreción ácida gástrica

administran agentes antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno), que actúan reduciendo la producción de prostaglandinas y aumentando el riesgo de gastritis y úlceras gástricas y duodenales.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Elementos reguladores de la secreción gástrica

La secreción gástrica, cuya principal función es la digestión química del alimento ingerido, es un proceso finamente regulado por neurotransmisores, hormonas, péptidos y factores locales que interaccionan entre ellos y ponen en marcha mecanismos de acoplamiento estímulo-secreción (tabla 44.1).

La secreción gástrica se pone en marcha al ver u oler el alimento, al escuchar ruidos asociados a la ingesta, cuando el alimento está presente en la boca y cuando llega al estómago. Todos estos estímulos ponen en marcha reflejos vagales, por los que se libera el neurotransmisor acetilcolina (ACh), que actuará sobre las células secretoras de la mucosa gástrica en pro de la secreción de los diferentes componentes de la secreción gástrica (tabla 44.1 y 44.5). En primer lugar, la ACh actúa sobre las células parietales que secretan HCl y factor extrínseco de la forma que se describió anteriormente. El mecanismo de señalización intracelular implicado en la secreción es la vía de señalización del Ca^{2+}, que se activa cuando la ACh se une a receptores M3 de las células parietales.

La ACh también actúa sobre las células G, secretoras de gastrina. Las liberación de gastrina es estimulada también por la presencia de aminoácidos y péptidos en el estómago, por distensión del estómago y por reflejos nerviosos mediados por neuronas no colinérgicas (productoras de GRP, péptido liberador de gastrina). En cualquiera de los casos, la gastrina, liberada a la circulación local gástrica, actúa directamente sobre las células parietales promoviendo la liberación de ácido (a través de la vía de señalización de Ca^{2+}). La gastrina también actúa sobre las células ECL, que responden liberando histamina (que a su vez actúa sobre las células parietales secretoras de ácido).

Las células ECL también secretan histamina en respuesta al péptido PACAP, liberado desde neuronas no colinérgicas. La histamina se une a los receptores H_2 de las células parietales, estimulando la secreción de ácido mediante la vía de señalización del AMP cíclico (AMPc). La histamina también se une a receptores H_3 de las células D, inhibiendo la liberación de somatostatina.

Existe una vía de retroalimentación negativa, mediada por las células D, que reduce la secreción de H^+. Las células D secretan somatostatina en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

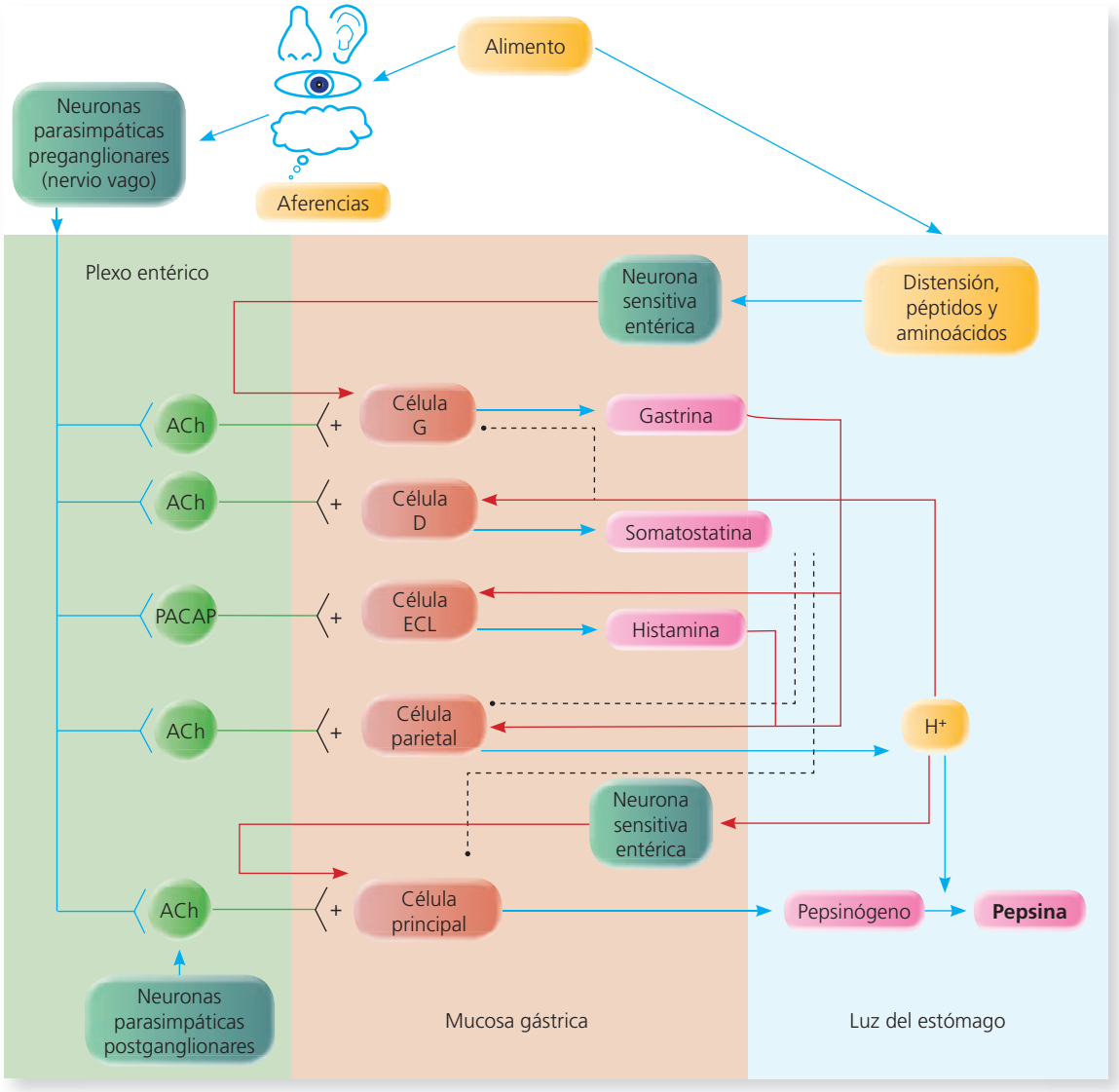


Figura 44. 5 Regulación neuroendocrina de la secreción gástrica: fase cefálica y gástrica. Las fibras eferentes vagales hacen sinapsis con neuronas intramurales colinérgicas y no colinérgicas, que actúan sobre las células de las glándulas gástricas activando la secreción de ácido, pepsinógeno, gastrina, histamina y somatostatina.

respuesta a ACh, a VIP (péptido intestinal vasoactivo) y a la acidez gástrica. La somatostatina liberada actúa sobre las células G, las células parietales y las células principales, inhibiéndolas. El resultado es que se reduce la secreción de ácido por acción directa de la somatostatina sobre las células parietales e indirectamente por la reducción de la secreción de gastrina (activador de las células parietales). En las células parietales se han identificado dos receptores para la somatostatina, SSTR2 y SSTR3, que inhiben la vía del AMPc.

Las células principales aumentan la síntesis y liberación de pepsinógeno en respuesta a la ACh, a la secretina, al VIP y a la histamina. La vía de señalización responsable de la respuesta a la ACh es la vía del Ca^{2+}, mientras que la respuesta a la secretina, al VIP, a la histamina y a la somatostatina está mediada por la vía del AMPc.

Secreción basal o interdigestiva

Como ya se indicó en el apartado anterior, en los períodos interdigestivos, en los que el estómago está exento de contenido alimentario, la secreción gástrica es muy escasa, no superándose el 10 % de la velocidad máxima de secreción. En esta fase se produce una secreción basal de moco y bicarbonato por las células mucosas de la superficie. En animales de hábitos diurnos, en ayunas, existe un ritmo circadiano de secreción, con niveles de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

acidez mayores durante el día y mínimos durante las últimas horas de la noche. La secreción gástrica basal depende de la actividad vagal, ya que tanto la vagotomía como la atropinización inhiben esta secreción basal. Las situaciones de estrés pueden aumentar la secreción ácida gástrica en los periodos interdigestivos.

Secreción postprandial

Se inicia desde momentos previos a la ingesta y termina cuando el estómago se vacía. En los animales no rumiantes, la secreción gástrica se desarrolla en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal. Sin embargo, en los rumiantes, en los que continuamente llega al abomaso el contenido de las cavidades no glandulares, la secreción abomasal es constante.

1. Fase cefálica

El proceso secretor se inicia antes de que el alimento entre en la boca: estímulos anticipatorios como ver, oler u oír ruidos asociados con la ingesta hacen que aumente la secreción salival y la motilidad gástrica. Además, una vez que el alimento está en la boca, son los estímulos gustativos, mecánicos y de deglución del alimento los que ponen en marcha esta respuesta cefálica, en la que todos los estímulos mencionados activan neuronas del bulbo raquídeo, el cual envía señales eferentes a través de fibras parasimpáticas preganglionares del nervio vago hacia el sistema nervioso entérico (figura 44.5). Desde este parten neuronas parasimpáticas postganglionares (colinérgicas y no colinérgicas) que actuarán sobre células del estómago, el intestino y las glándulas accesorias para que comience la secreción y aumente la motilidad, anticipándose al alimento que va a llegar. De esta forma, desde el plexo entérico se libera ACh, que actuará sobre sus receptores en las células parietales, las células G y las células ECL de la forma descrita en el apartado anterior.

2. Fase gástrica

La fase gástrica de la secreción empieza cuando el alimento llega al estómago y este se relaja para llevar a cabo su función de almacenamiento, regulando el paso del alimento al intestino delgado, donde tendrá lugar la mayor parte de los procesos digestivos y absortivos. La mitad anterior del estómago contiene el alimento y se mantiene relativamente inactivo, mientras que la mitad posterior o distal se ocupa de la digestión mecánica y química, mediante ondas peristálticas que empujan al alimento hacia el píloro y mezclan el alimento con el jugo gástrico. Conforme el alimento se va digiriendo, se forma una mezcla de partículas cada vez más pequeñas y homogéneas, el quimo, que va a ser evacuado al duodeno en pequeñas cantidades durante cada onda contráctil.

Como ya se ha indicado anteriormente, cuando el alimento llega al estómago distiende la pared de la mucosa parietal y pilórica, lo que estimula mecanorreceptores (neuronas sensitivas entéricas) que ponen en marcha reflejos cortos mediados por neuronas entéricas intrínsecas (colinérgicas), que activan la secreción de HCl y pepsinógeno (figura 44.5). Esta activación también se pone en marcha en presencia de estímulos químicos, como péptidos y aminoácidos del alimento que, al actuar sobre los quimiorreceptores de la mucosa pilórica, aumentan la liberación de gastrina por las células G. Parece que hay diferencias en la capacidad secretora inducida por diferentes péptidos y aminoácidos; de hecho el triptófano y la fenilalanina estimulan intensamente la secreción de gastrina. En el caso de los rumiantes, el estímulo que pone en marcha la secreción abomasal lo constituyen los ácidos grasos volátiles generados en el rumen y que llegan al abomaso.

Para resumir, la ACh estimula la secreción de pepsinógeno, HCl y moco, y la gastrina e histamina estimulan la secreción de HCl. Cuando estos tres agentes actúan al mismo tiempo, la secreción final es mayor que la suma de las respuestas por separado, fenómeno al que denominamos potenciación. Esto implica que en los momentos de mayor secreción probablemente los tres mensajeros se liberen simultáneamente en la mucosa gástrica.

Una vez que la fase gástrica está avanzada, aparece un componente inhibidor de la secreción. Esto sucede mediante un mecanismo local de retroalimentación negativa del que es responsable el pH del contenido gástrico: cuando el pH es menor o igual a 2, las células D de la mucosa gástrica se activan y liberan somatostatina, que a su vez inhibe a las células parietales, las células G y las células ECL, produciéndose una clara reducción de la secreción de ácido hasta que el vaciamiento y la llegada de más contenido al estómago vuelva a elevar el pH.

Igualmente importante es el efecto inhibidor de las prostaglandinas. Estas son hormonas locales formadas a partir de lípidos de la membrana en respuesta a señales extracelulares. En la mucosa gástrica las prostaglandinas inhiben la secreción de ácido por interferencia con las vías intracelulares en la célula parietal y mediante la inhibición de la secreción de gastrina.

El control de la secreción de pepsinógeno es similar a la de ácido, con la excepción de que la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

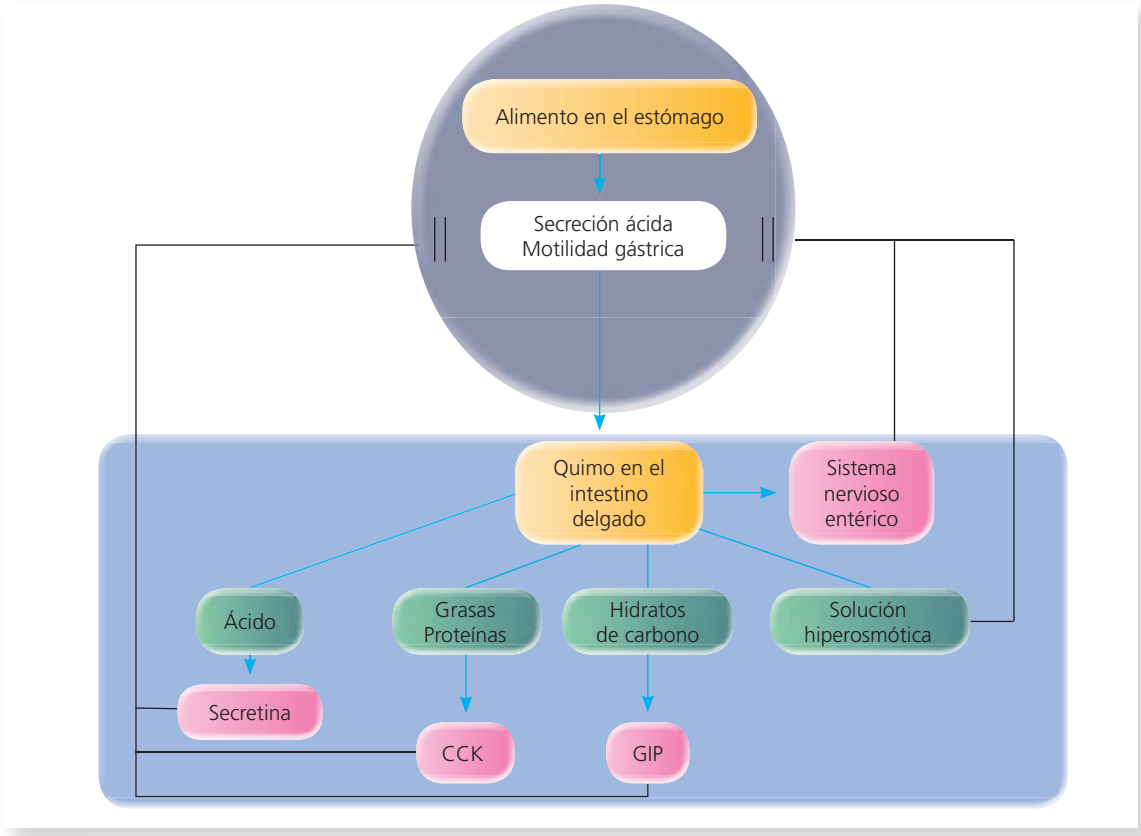


Figura 44.6 Regulación neuroendocrina de la secreción gástrica durante la fase intestinal. Cuando el quimo llega al intestino delgado, se pone en marcha la secreción de hormonas y reflejos neurales que inhiben mediante retroalimentación la secreción gástrica y la motilidad, con el fin de retrasar el vaciado gástrico y controlar la velocidad de paso del quimo al duodeno.

secretina y el VIP, que pueden reducir la secreción ácida, estimulan la de pepsinógeno actuando directamente sobre las células principales.

3. Fase intestinal

La fase intestinal comienza cuando el quimo entra en el intestino delgado. Inicialmente viene acompañada por un aumento de la secreción gástrica, debido a que la distensión del quimo en el duodeno activa reflejos nerviosos y a que sus aminoácidos y péptidos estimulan las células G duodenales productoras de gastrina. Estas células también se activan cuando aumenta la concentración de aminoácidos en el plasma tras ser absorbidos en el duodeno.

Conforme avanza el proceso de digestión, se ponen en marcha reflejos de retroalimentación que inhiben la secreción gástrica y que se originan en el propio duodeno, participando tanto señales neurales como hormonales (figura 44.6). En primer lugar, el quimo activa al sistema nervioso entérico, que reduce la motilidad y la secreción. Además, son tres hormonas gastrointestinales liberadas por la mucosa duodenal las encargadas de reforzar la señal de retroinhibición: la colecistocinina (CCK), el péptido inhibidor gástrico (GIP) y la secretina. La secretina es liberada por la presencia de ácido en el duodeno y la CCK en respuesta a las grasas del alimento. Tanto la CCK como la secretina inhiben la secreción ácida y la motilidad gástrica retrasándose el vaciado gástrico.

La secretina también estimula la secreción pancreática de HCO_3^- para neutralizar el quimo ácido presente en el intestino. Los hidratos de carbono del alimento inducen la liberación de las hormonas GIP y GLP-1 (péptido inhibidor semejante al glucagón), que inhiben la secreción gástrica y promueven la liberación de insulina por el páncreas endocrino. A estos factores hay que añadir la naturaleza hiperosmótica del quimo, al ser una mezcla de enzimas, ácidos y alimento digerido, así como los osmorreceptores de la pared duodenal, que responden a la osmolaridad del quimo a través de reflejos no bien determinados aún, que inhiben también la secreción y motilidad gástrica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Argenzio, R.A. "Secretory functions of the gastrointestinal tract". En: *Duke's physiology of domestic animals*. 1993, Swenson, M.J. (ed.), Comell University Press, Ithaca.
- Demarest, J.R. y Machen, T.E. "Electrophysiology of gastric ion transport". En: *Handbook of physiology. The gastrointestinal system*. Schultz, S.G. (ed.), American Physiological Society. Bethesda, Maryland.
- Dockray, G.J. "Gastric peptides". En: *The stomach*. Gustavsson, S.; Kumar, D. y Graham, D.Y. (ed.). 1992, Churchill Livingstone.
- Grundy, D. y Schemann, M. "Neurology of the stomach". En: *The stomach*. Gustavsson, S.; Kumar, D. y Graham, D.Y. (ed.). 1992, Churchill Livingstone.
- Herdt, T.H. y Sayegh, A.J. "Secretions of the gastrointestinal tract". En: *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. Klein, B.G. (ed.). 2013, Elsevier Saunder.
- Hirschowitz, B.I. "Neural and hormonal control of gastric secretion". En: *Handbook of physiology. The gastrointestinal system*, Schultz, S.G. (ed.). 1989, American Physiological Society, Bethesda, Maryland.
- Hirst, B.H. "The gastric Mucosal Barrier". En: *Handbook of physiology. The gastrointestinal system*. Schultz, S.G. (ed.). 1989, American Physiological Society, Bethesda, Maryland.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. "Exocrine digestive secretion". En: *Physiology of small and large animals.* 1991, Decker, B.C.
- Schubert, M.L. "Regulation of gastric acid secretion". En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2012, Johnson, L.R. (ed.). Elsevier Inc.
- Silverthorn, D.U. "El aparato digestivo". En: *Fisiología Humana, un enfoque integrado*. 2010, E.M. Panamericana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 45

Secreción pancreática exocrina

Pedro J. Camello Almaraz

Contenidos:

- **Estructura funcional del páncreas.**
- **Composición del jugo pancreático.**
- **Acoplamiento estímulo-secreción.**
- **Mecanismos de secreción.**
- **Control de la secreción pancreática.**
- **Respuesta a la comida: fase cefálica, fase gástrica, fase intestinal e inhibición y retroinhibición de la secreción.**
- **Digestión pancreática: proteínas, grasas y glúcidos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A medida que el estómago finaliza su acción digestiva sobre el alimento, convirtiéndolo en una papilla semilíquida denominada quimo, la va liberando controladamente hacia el duodeno, donde las moléculas complejas inicialmente presentes en el alimento son descompuestas en nutrientes más sencillos que pueden ser absorbidos por el epitelio intestinal. Este proceso de digestión química es realizado fundamentalmente por las enzimas digestivas del jugo pancreático vertido al duodeno, aunque colaboren enzimas localizadas en la superficie del epitelio intestinal. Además, el quimo contiene ácido gástrico que hay que neutralizar (por la propia integridad de la mucosa duodenal y para una adecuada digestión enzimática): esta neutralización la realiza principalmente el bicarbonato secretado por el páncreas. En los herbívoros no rumiantes y en especies omnívoras, en los que la fermentación en intestino grueso tiene importancia digestiva, el jugo pancreático aporta el tampón necesario para neutralizar los ácidos generados por la fermentación microbiana.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula exocrina situada junto al asa duodenal, en la que hay además pequeños grupos de células (2 % del volumen total; 1,5 % del peso total del órgano) con función endocrina, los islotes de Langerhans, que secretan varias hormonas reguladoras del metabolismo energético. La mayor parte de las células del páncreas (un 80 % del total) son células acinares, que tienen una estructura polarizada típica de epitelio secretor (con abundante retículo endoplasmático en el polo basal, aparato de Golgi desarrollado y densa acumulación de gránulos de zimógeno -el producto a secretar- en el polo apical o secretor) (figura 45.1). Están agrupadas en conjuntos denominados acinos cuya secreción, rica en enzimas y ClNa, es vertida a la luz acinar, de la que pasa a conductos de pequeño diámetro (conductos intercalares) que se anastomosan formando conductos de diámetro creciente (intra- e interlobulares). La unidad funcional parece estar constituida por unos pocos centenares de células intercomunicadas por uniones intercelulares, y no el acino morfológico tradicional. Las células ductulares (10 % del total) que forman estos conductos, al igual que las centroacinares situadas en el límite de la luz acinar, secretan una secreción fluida rica en bicarbonato y pequeñas cantidades de mucus. La secreción alcanza el duodeno por la desembocadura del conducto pancreático principal, unida a la del colédoco en el perro, gato, caballo y rata, y más craneal en oveja y cabra. En algunas especies (perro y caballo) hay además un conducto pancreático accesorio, el único presente en la vaca, cerdo y conejo.

La estructura vascular del páncreas incluye un sistema porta con importancia funcional. Una buena parte del flujo arterial (10-20 % del total) llega primero a los islotes de Langerhans por capilares eferentes y sale de ellos mediante una red capilar portal que riega el tejido exocrino circundante, junto al riego procedente de arteriolas lobulares. Como veremos más adelante, esta circulación islotes-acinos es importante, ya que hace llegar al tejido secretor grandes cantidades de hormonas originadas en los islotes que participan en la regulación de la secreción exocrina.

El páncreas contiene un plexo nervioso ganglionar, inervado por fibras parasimpáticas vagales estimulantes y por fibras simpáticas de los ganglios celíaco y mesentérico superior, principalmente inhibidoras y distribuidas preferentemente en los conductos glandulares y vasos sanguíneos. Este plexo local también recibe fibras nerviosas intestinales y sensoriales y, además de liberar sobre el tejido pancreático ACh y noradrenalina, contiene otros neurotransmisores (VIP, GRP…) que controlan la actividad secretora.

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

El jugo pancreático vertido al interior del duodeno es una solución isotónica de electrolitos y enzimas con pH alcalino, entre 7 y 8,5, según la especie. Las enzimas son fundamentalmente de tres tipos: proteasas (tripsina, quimotripsina A y B, elastasa, colagenasa y carboxipeptidasas), lipasas y amilasa. Hay también otras enzimas (como nucleasas) y diversas proteínas, entre las que se encuentran la colipasa (un cofactor necesario para la actividad de la lipasa), el inhibidor de tripsina (que evita el riesgo de autodigestión del páncreas) y el péptido monitor (que participa en la regulación de la propia secreción). La mayor parte de las enzimas se hallan en el jugo pancreático como precursores que son activados en el duodeno. También ha sido descrita la presencia de pequeñas cantidades de mucus. Los iones mayoritarios son Cl^-, Na^+, K^+ y $HCO3^-$, con pequeñas cantidades de Ca^{2+} y otros iones (tabla 45.1).

El jugo pancreático es el resultado de la mezcla de dos secreciones: la formada por las células acinares (rica en ClNa y enzimas) y la elaborada por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

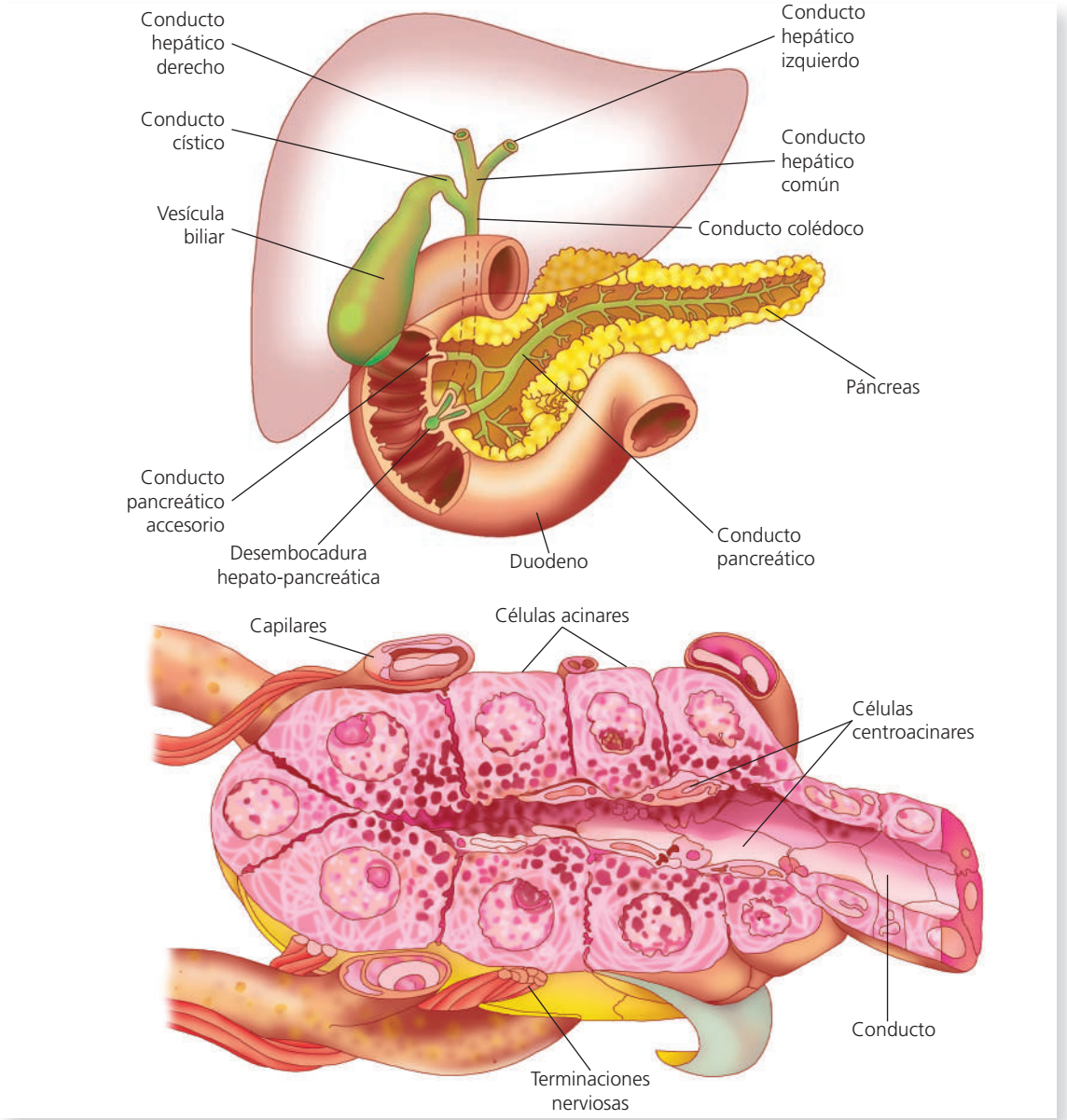


Figura 45.1 Esquema de las conexiones anatómicas del páncreas exocrino y de la organización de los acinos pancreáticos. Obsérvese la estructura polarizada de las células acinares.

las células ductulares y centroacinares, casi carente de proteínas pero rica en bicarbonato, que además reabsorbe Cl^- de los conductos en intercambio con iones $HCO3^-$, incorporados así al jugo. Un incremento en la secreción acinar (por efecto de la hormona CCK) puede aumentar la concentración de proteínas y Cl^-, mientras que la estimulación de las células ductulares (un efecto de la hormona secretina) incrementa la concentración de bicarbonato (hasta > 100 mM). Las concentraciones de cloro y bicarbonato se modifican de modo que la suma de ambos aniones permanece constante (cuando una aumenta, la otra disminuye). Las concentraciones de K^+ y Na^+ son similares a las plasmáticas, incluso bajo estimulación. De todos modos, durante la digestión se estimulan ambos tipos de células y lo realmente importante desde un punto de vista funcional no es la concentración, sino la cantidad total secretada de cada componente.

El caballo presenta la peculiaridad de tener una escasa concentración de enzimas y bicarbonato en comparación con otras especies, mientras que la de Cl^- es elevada. Por ello, en esta especie el epitelio del íleon secreta HCO_3^- en intercambio con Cl^-, para neutralizar los ácidos producto de la fermentación microbiana en el intestino grueso.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 45.1 Composición de la secreción pancreática en los animales.

Componente	Acción	Papel digestivo
Proteínas		
Endopeptidasas Tripsinógeno Quimotripsinógeno A y B Proelastasa	Hidrólisis proteínas Rompe enlaces Arg o Lys Rompe enlaces aminoácidos aromáticos Rompe enlaces aminoácidos alifáticos	Generan péptidos cortos Activa precursores
Exopeptidasas Procarboxipeptidasa A Procarboxipeptidasa B	Hidrólisis proteínas Separa aminoácidos neutros Separa Arg o Lys	Generan péptidos cortos y aminoácidos
Enzimas lipolíticas Lipasa Profosfolipasa A2 Colesterol esterasa o carboxil esterasa o lipasa inespecífica	Hidrólisis lípidos Hidroliza di- y triglicéridos Hidroliza fosfolípidos Hidroliza ésteres de colesterol y de otros lípidos	Liberan: Ác. grasos y monoacilglicerol Ác. grasos y lisofosfolípidos Colesterol y otros lípidos
Enzimas glucolíticas Amilasa	Hidroliza polisacáridos	Libera maltosa, maltotriosa y dextrina límite
Nucleasas ADNasa, ARNasa	Hidrólisis ácidos nucleicos	Liberan bases purínicas y pirimidínicas
Otras proteínas Procolipasa Inhibidor de tripsina Péptido monitor	Se une a la lipasa Inhibe la tripsina Libera CCK en intestino	Activación lipasa Evita autodigestión Regulación secreción pancreática
Iones: Na^+, K^+ Cl^- HCO_3^- Otros (Ca2+, Mg_2^+,...)	Vehículo secreción enzimática Concentración similar a plasma $[Cl^-]$ + $[HCO\ HCO_3^-]$ constante	 Neutraliza ácido gástrico Permite digestión intestinal

ACOPLAMIENTO ESTÍMULO-SECRECIÓN

La secreción pancreática exocrina es el resultado de la estimulación de las células acinares y ductulares por una serie de hormonas y neurotransmisores denominados genéricamente secretagogos. Los secretagogos con demostrado papel fisiológico son las hormonas CCK y secretina y los neurotransmisores ACh, GRP y VIP (que actúa también como hormona). Otros, como las hormonas gastrina y neurotensina o el neurotransmisor dopamina, han mostrado experimentalmente efecto secretagogo sin que se haya demostrado hasta ahora un papel fisiológico.

Los secretagogos emplean en las células acinares y ductulares del páncreas dos sistemas principales de mensajeros intracelulares para controlar la secreción, tras unirse a sus receptores de membrana: un grupo (secretina, VIP) activa la vía del AMP cíclico (AMPc), mientras que otros (CCK, ACh) activan señales de Ca^{2+} mediante la vía de los fosfatidilinositoles (figura 45.2). Esta última vía de señalización, para la cual las células acinares del páncreas han sido un modelo de investigación pionero, consiste en incrementos en la concentración de Ca^{2+} en el citosol ($[Ca^{2+}]_c$), con diversos patrones cinéticos espacio-temporales. Cuando la célula es estimulada, el incremento de $[Ca^{2+}]_c$ comienza en una zona del polo apical. Si la intensidad de estimulación es reducida (por ejemplo al liberarse ACh durante la fase cefálica de la secreción), la señal queda restringida a esa zona y se repite esporádicamente en forma de cortos pulsos ($\leq$ 1-2 segundos). Al aumentar la concentración de agonista (por ejemplo con concentraciones postprandiales de la hormona CCK), la señal apical de Ca^{2+} se repite rítmicamente ($\approx$1/minuto o más) y con frecuencia se expande al polo basal de la célula como una onda u ola de $[Ca^{2+}]_c$.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

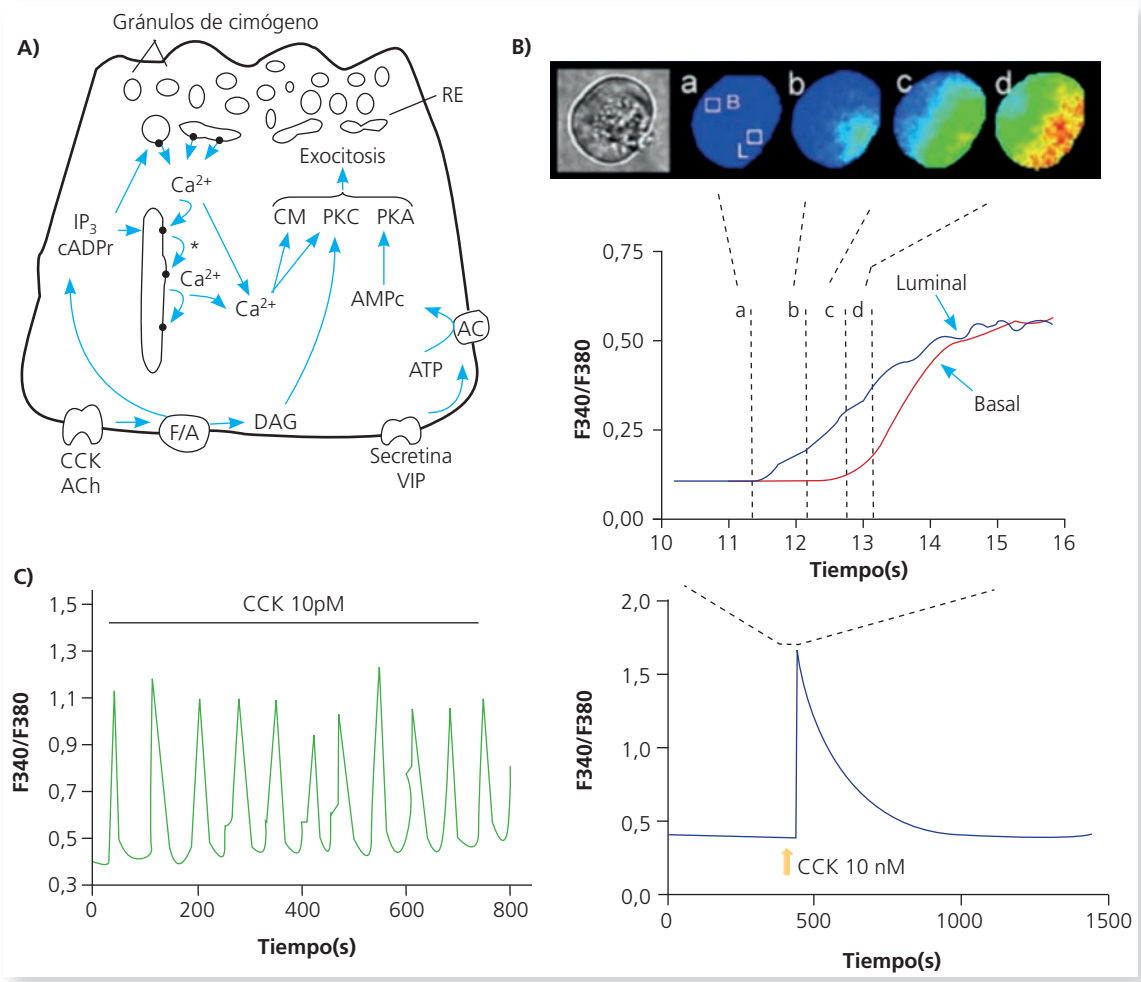


Figura 45.2 **A)** Esquema de las principales vías de señalización intracelular en las células acinares del páncreas. La ocupación de receptores de membrana para agonistas activa enzimas como adenilato ciclasa (AC), fosfolipasa C y ADPribosil ciclasa (F/A), generando los mensajeros AMPc, IP3 y cADPribosa, y en el caso de la fosfolipasa C, el lípido diacilglicerol (DAG). La exocitosis se debe a la activación de proteínas reguladoras como proteínas cinasas A y C (activadas por AMPc y por Ca^{2+}-DAG) y calmodulina (CM) y otras proteínas reguladas por Ca^{2+}. El IP_3 y la cADPr inician la señal o incremento en la concentración de Ca^{2+} citosólico, actuando sobre receptores-canales (•) de los depósitos de Ca^{2+} (retículo endoplásmico –RE- y gránulos de secreción), comenzando por el polo luminal o apical de la célula. La señal se propaga al resto de la célula con ayuda de la autoliberación de calcio (*). **B)** Señal de Ca^{2+} en respuesta a la hormona CCK. La célula de la imagen superior, cargada con una sonda fluorescente de Ca^{2+}, inicia la respuesta (colores más cálidos en las imágenes fluorescentes) en el polo apical o luminal (marcado con L en la imagen A), como puede también verse en los registros expandidos de la figura intermedia. El panel inferior muestra la respuesta completa para todo el cuerpo celular. **C)** Respuesta típica de una célula acinar para niveles fisiológicos (postprandiales) de la hormona CCK. Estas respuestas también se inician en el polo secretor.

Por último, si la estimulación es máxima (suprafisiológica o farmacológica) la onda de $[Ca^{2+}]_c$ también se propaga al polo basal para retornar a concentraciones basales lentamente (varios minutos) (figura 45.2). Las señales de Ca^{2+} en el páncreas exocrino se inician en la zona apical por su alta sensibilidad a mensajeros intracelulares generados enzimáticamente en respuesta al agonista: el 1,4,5 trifosfato de inositol (Ins(1,4,5)P3), generado por la enzima fosfolipasa C al hidrolizar el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4, 5-difosfato, la ADPribosa cíclica y el NAADP. Estos mensajeros abren canales-receptores que permiten la salida de Ca^{2+} acumulado en el retículo endoplásmico y gránulos de zimógeno, lo que genera la señal de Ca^{2+}. Los iones Ca^{2+} liberados cooperan en la expansión de la señal al resto de la célula, sensibilizando los receptores de los depósitos (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}). Para reponer el contenido de los depósitos y mantener las señales, el vaciamiento de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los depósitos activa rápidamente, mediante diversas proteínas localizadas en los depósitos y en la membrana plasmática, la entrada de Ca^{2+} por canales insensibles a voltaje (proceso denominado entrada capacitativa de Ca^{2+}). Las mitocondrias situadas cerca del polo apical cooperan en la restricción de señales apicales captando calcio citosólico.

La vía del Ins(1,4,5)P3, que fue descubierta en el páncreas exocrino, también genera el lípido diacilglicerol (DAG), que coopera con la secreción al estimular una proteína reguladora implicada en múltiples procesos, la proteína cinasa C (PKC). Los secretagogos también pueden formar DAG sin que se produzca un aumento de $[Ca^{2+}]_c$, activando fosfolipasas que hidrolizan fosfatidilcolina de la membrana plasmática. El Ca^{2+} activa diversas proteínas reguladoras (cinasas y fosfatasas) dependientes de Ca^{2+}. Este conjunto de proteínas es el mecanismo efector que desencadena la respuesta secretora.

Los secretagogos que incrementan la concentración citoplasmática de AMPc activan para ello la enzima de membrana adenilato ciclasa. El AMPc estimula una enzima fosforilante de ciertas proteínas, la proteína cinasa dependiente de AMPc o PK-A, que produce en última instancia la secreción (figura 45.2). Este sistema está también sujeto a inhibición por ciertos secretagogos (como somatostatina y quizá ACh y CCK) que reducen la actividad de la adenilato ciclasa. Otras rutas de señalización intracelular (NO-GMPc, tirosina cinasas, etc.) pueden modular la actividad de estas dos rutas principales.

Junto a los secretagogos hay hormonas y neurotransmisores que inhiben la secreción pancreática, como la somatostatina o el GLP-1, y cuya magnitud final resultará por tanto de la interacción entre secretagogos e inhibidores. Por un lado, la presencia de inhibidores reduce el efecto de los secretagogos. Por otro, también hay interacción entre secretagogos: según una conocida teoría, la secreción pancreática en presencia de dos secretagogos que empleen diferentes mensajeros intracelulares es mayor que la suma de las respuestas por separado (esto es, la respuesta es potenciada). Sin embargo, los resultados experimentales indican que este planteamiento ha de ser revisado, ya que en función de la especie y dosis del tipo de secretagogo y del componente secretor, la potenciación frecuentemente no existe (sobre todo en cuanto a volumen de jugo y cantidad de enzimas secretadas) e incluso puede convertirse en inhibición (como ocurre entre secretina y CCK). Así, parece más prudente admitir esta potenciación solo entre ACh y secretina en la secreción de bicarbonato, el único aspecto en que parece tener un papel fisiológico.

MECANISMOS DE SECRECIÓN

Una vez que se activan los mecanismos efectores de las vías de señalización intracelular (Ca^{2+} y proteínas reguladoras dependientes de Ca^{2+} y nucleótidos), se produce la secreción mediante procesos parcialmente conocidos. Las células acinares secretan el zimógeno, un concentrado de ClNa, proenzimas y proteínas, mediante exocitosis. Los agonistas, a alta concentración, estimulan una ruta de exocitosis regulada o clásica que secreta hasta un 30 % del contenido enzimático total de la célula, mientras que bajas concentraciones activan una vía de exocitosis menor que libera hasta un 2-4 % del contenido. Junto con una ruta constitutiva (1-2 % de secreción), esta última ruta se cree responsable de la secreción pancreática interdigestiva. En el páncreas exocrino no se ha demostrado hasta ahora el modelo de exocitosis de "*kiss and run*" presente en neuronas (fusión-separación oscilante entre el gránulo secretor y la membrana plasmática), sino que se produce fusión prolongada (minutos) del gránulo con la membrana apical y, además, entre gránulos adyacentes (lo que facilitaría la secreción ya que el polo apical de la célula es muy estrecho para la cantidad de gránulos presentes en una célula) (figura 45.3). Durante el proceso de exocitosis intervienen proteínas SNARE del gránulo (Vamp8, SNAP29, sintaxina 3…) y de la membrana (SNAP23, sintaxinas 2 y 4…) en el proceso de fusión, previo a lo cual proteínas de la familia Rab (RAB3D) se liberan del gránulo para permitir la penetración de este en la red de filamentos de actina presente bajo la membrana plasmática. En la exocitosis parece jugar un papel el paso de iones y agua a través de la membrana del gránulo: este fluido es necesario no solamente como vehículo de las enzimas, sino para arrastrarlas hacia la luz del acino y para aumentar el volumen durante el proceso de fusión. Para ello, los gránulos de zimógeno tienen canales que transportan desde el citoplasma iones Cl^- (acompañado de K^+ y en intercambio con OH^- o HCO_3^-), arrastrando H_2O e incrementando el volumen del gránulo secretor. Presumiblemente el paso de Cl^- se mantiene hacia la luz del acino cuando el gránulo se une a la membrana apical. Esta secreción de Cl^- se debe a que las células acinares tienen una elevada concentración citosólica de Cl^- gracias a la captación de Cl^- por la membrana

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

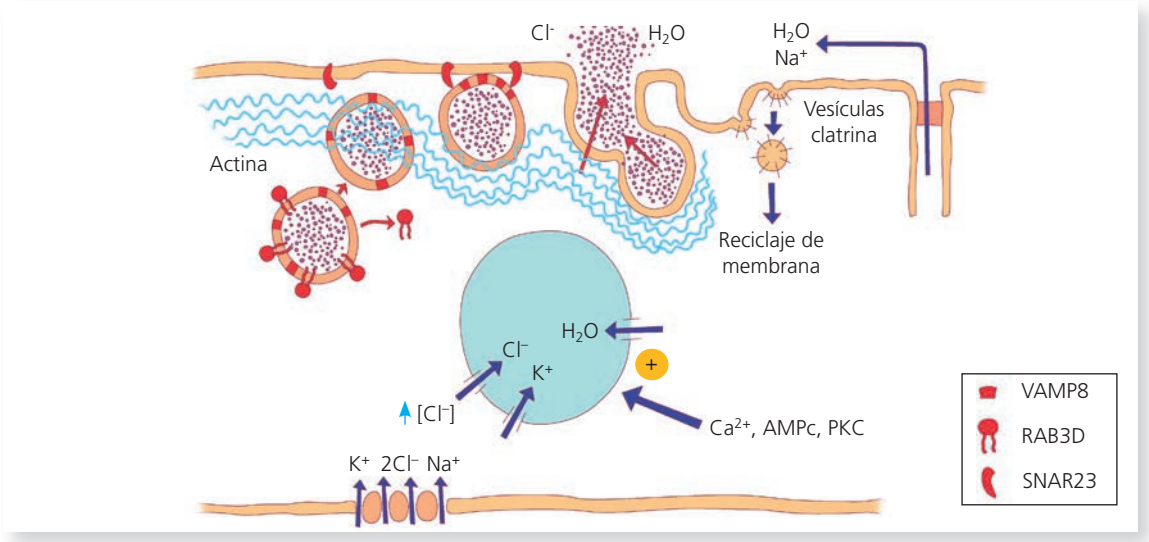


Figura 45.3 Mecanismo de exocitosis en células acinares pancreáticas. Bajo estimulación se activan, además de la fusión de los gránulos de cimógeno, los sistemas iónicos que arrastran Cl^- y H_2O al interior del gránulo, aprovechando el alto contenido intracelular de Cl (creado por cotransporte Na-K-2Cl en la membrana basolateral, también activado por los agonistas). El paso de esta solución ayuda al arrastre de las proteínas de los gránulos durante la exocitosis, que con frecuencia fusiona gránulos entre sí para acelerar la secreción.

basolateral, mediante cotransportadores Na/K/2Cl (asociados a canales de K^+ activados por Ca^{2+}/PKC y bombas Na,K-ATPasa que recirculan Na^+ y K^+), y en la rata también por intercambio de Cl^- extracelular por HCO_3^- citosólico. La vía intercelular añade agua y Na^+ a la luz acinar.

A la fusión de los gránulos sigue un proceso de endocitosis de la membrana plasmática apical, tanto en las zonas donde se ha producido fusión completa de la membrana apical con el gránulo, como en la propia membrana de gránulos aún no totalmente fusionados. Este proceso sirve para reciclar la membrana y restaurar la morfología de la membrana apical, que aumenta durante la exocitosis.

La exocitosis es estimulada principalmente por los secretagogos mediante señales de Ca^{2+}, para el cual presenta una Kd de 1.75 µM $[Ca^{2+}]_c$, alcanzada en la zona apical durante la señal apical de Ca^{2+} descrita anteriormente. Los incrementos de $[Ca^{2+}]_c$ actúan tanto sobre los canales de Cl^- como sobre proteínas reguladoras de los gránulos secretores. Además, cuando el incremento de $[Ca^{2+}]_c$ se propaga al polo basal de la célula, estimula la captación de Cl^- y, por tanto, el paso de ClNa hacia la luz acinar. Otros reguladores como la PKC y el AMPc tienen efectos similares.

En el proceso de exocitosis, la necesaria dilución del zimógeno contenido en los gránulos de secreción no solamente se debe al paso de ClNa descrito más arriba, sino que interviene la secreción de bicarbonato de las células centroacinares (la solubilidad del zimógeno es óptima a pH>7,5) y probablemente el movimiento de mezcla del flagelo de estas células y de las células limítrofes del conducto intercalar al que vierte el acino.

En cuanto a la secreción de bicarbonato por las células ductulares, que presenta diferencias interespecíficas, su origen es la anhidrasa carbónica intracelular y el cotransporte $1Na^+/2HCO_3^-$. La membrana apical secreta $HCO3^-$ en intercambio con Cl^- del interior de los conductos (la membrana basal expulsa H^+ asociados al $HCO3^-$). En los conductos más pequeños el Cl^- procede de la secreción acinar, pero a medida que la secreción avanza por los conductos la concentración de Cl^- disminuye, lo que podría hacer que el intercambiador Cl^-/HCO_3^- actuara a la inversa, reabsorbiendo HCO_3^- y secretando Cl^- hacia la luz. Esto se evita mediante la presencia de cinasas estimuladas por la reducción de Cl^- intracelular (WNK1), que inhiben el intercambiador Cl^-/HCO_3^- y permiten la salida de $HCO3^-$ hacia la luz a través del canal de Cl^-/CFTR de la membrana luminal. Los secretagogos activan estos procesos mediante el AMPc y el Ca2 $^+$, que abre el canal apical de Cl^- y el basolateral de K^+ (figura 45.4).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

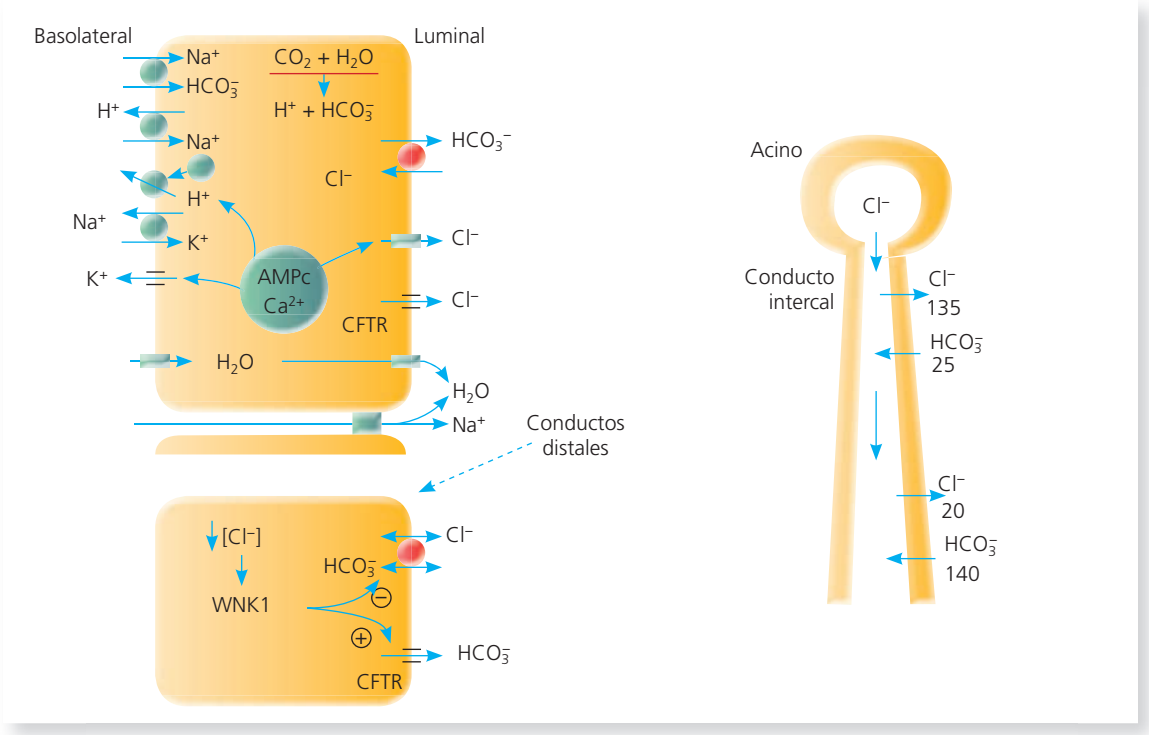


Figura 45.4 Modelo de secreción fluida en células ductulares del páncreas. En los conductos intercalares y de pequeño tamaño el HCO_3^- es secretado en intercambio con Cl^- luminal, procedente de canales activados por mensajeros intracelulares y de la secreción acinar, rica en ClNa. La activación de canales de K^+ y la extrusión de H^+ por fusión de tubulovesículas con bombas H^+-ATPasa ayuda a mantener el equilibrio iónico y eléctrico. El HCO_3^- secretado proviene de la actividad de la anhidrasa carbónica o de cotransporte con Na^+. A medida que el intercambio aumenta el HCO_3^- y reduce el Cl^- de la luz de los conductos, el intercambiador Cl/HCO_3 se aproxima al punto de operación en reverso. Para evitar que esto retire bicarbonato de la secreción pancreática, la ruta de señalización WNK1, activada por el descenso de la concentración intracelular de Cl^-, inhibe el intercambiador Cl/HCO_3 y activa el paso de HCO_3 a la luz mediante el canal de Cl^- CFTR (implicado en la fibrosis cística).

CONTROL DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

Aunque la investigación de esta secreción tenga ya más de un siglo, solo conocemos parcialmente su control más básico, debido a su complejidad y a la imposibilidad de estudiarla en estado fisiológico, sin modificarla en el curso de los experimentos. Tradicionalmente se consideran dos estados fundamentales en la secreción pancreática: secreción basal o interdigestiva y secreción en respuesta a la comida.

La secreción basal que tiene lugar durante los periodos interdigestivos varía en función del comportamiento alimentario de la especie. En herbívoros, y en algunos animales de laboratorio como la rata, la secreción basal es elevada y es reemplazada por una prolongada secreción en respuesta a la comida, ya que el aparato digestivo se halla activo durante mucho tiempo. Tal es el caso del caballo, que secreta una gran cantidad de jugo pancreático (10-16 litros/día). Por su parte, carnívoros como el perro y el gato tienen una secreción basal escasa, a veces inapreciable.

La secreción pancreática en reposo se debe a la función celular basal (por ejemplo, exocitosis constitutiva), la actividad del plexo nervioso colinérgico (la atropina reduce la secreción en varias especies) y a concentraciones circulantes reducidas de hormonas estimulantes de la secreción. En varias especies (perro, oveja, cerdo, pollo, rata y también en el hombre) se han detectado oscilaciones en la secreción pancreática con intervalos de 60-120 minutos, coincidentes con los complejos motores migradores del duodeno. Estos incrementos parecen deberse a cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas motilina y polipéptido pancreático y en la actividad del plexo nervioso.

RESPUESTA A LA COMIDA

Cuando se ingieren alimentos, la secreción pancreática aumenta en algunos o en todos sus compo-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nentes. Este incremento va desde el neto e intenso de los carnívoros y el hombre, al incluso a veces inapreciable de los herbívoros (como la oveja, cuyas respuestas postprandiales son entre 1/5-1/10 de las del perro). Esta variación es debida a las diferencias en el patrón de ingesta, ya que frente al tránsito intestinal y digestión muy prolongados de los herbívoros, otras especies comen ocasionalmente, lo que establece grandes diferencias en la secreción interdigestiva. En los carnívoros, la respuesta alcanza su valor máximo en las dos primeras horas tras la ingestión y luego va reduciéndose lentamente durante varias horas. En general, se observa que la duración y magnitud de la respuesta depende de la cantidad y la calidad de la comida (a mayor cantidad total y mayor cantidad de grasas y proteínas, mayor duración).

En varias especies (perro, cerdo, caballo) se ha descrito, unas 10-12 horas tras la ingestión de alimento, una respuesta tardía de volumen similar a la postprandial rica en bicarbonato y debida a una descarga de ácido gástrico (que, como veremos, es un estimulante del páncreas exocrino). En el caballo se ha propuesto que su función es la neutralización de los ácidos que libera la fermentación del alimento en el ciego.

Dentro de la respuesta diferenciamos, por motivos de exposición, tres fases principales: cefálica, gástrica e intestinal, a la que seguiría una fase de inhibición. Aunque su inicio es correlativo en el tiempo, estas fases interaccionan temporal y funcionalmente, y la respuesta a la comida es el resultado final de esta interacción. La intensidad global de la respuesta es un 50-60 % de la capacidad de respuesta máxima del páncreas.

Fase cefálica

Es conocida en el perro desde los estudios de Pavlov a finales del siglo XIX, que detectó incrementos en la secreción cuando solamente se presentaba el alimento o cuando este era ingerido por perros con fístula esofágica para que no llegase al estómago. Esta respuesta es previa a la respuesta secretora gástrica a la ingesta (lo que descarta que sea debida al vaciamiento gástrico a duodeno), de pequeño volumen y rica en enzimas.

Representa aproximadamente un 25 % de la respuesta postprandial total (puede durar hasta 4 horas) y se debe a la activación de las fibras vagales que inervan el plexo pancreático como consecuencia de los estímulos visuales y químicos procedentes del alimento (figura 45.5). El vago, además de fibras colinérgicas, activa fibras con VIP (especialmente importantes en el cerdo), CCK y otros agentes estimulantes. Además, los impulsos vagales liberan gastrina, hormona que puede estimular la secreción pancreática.

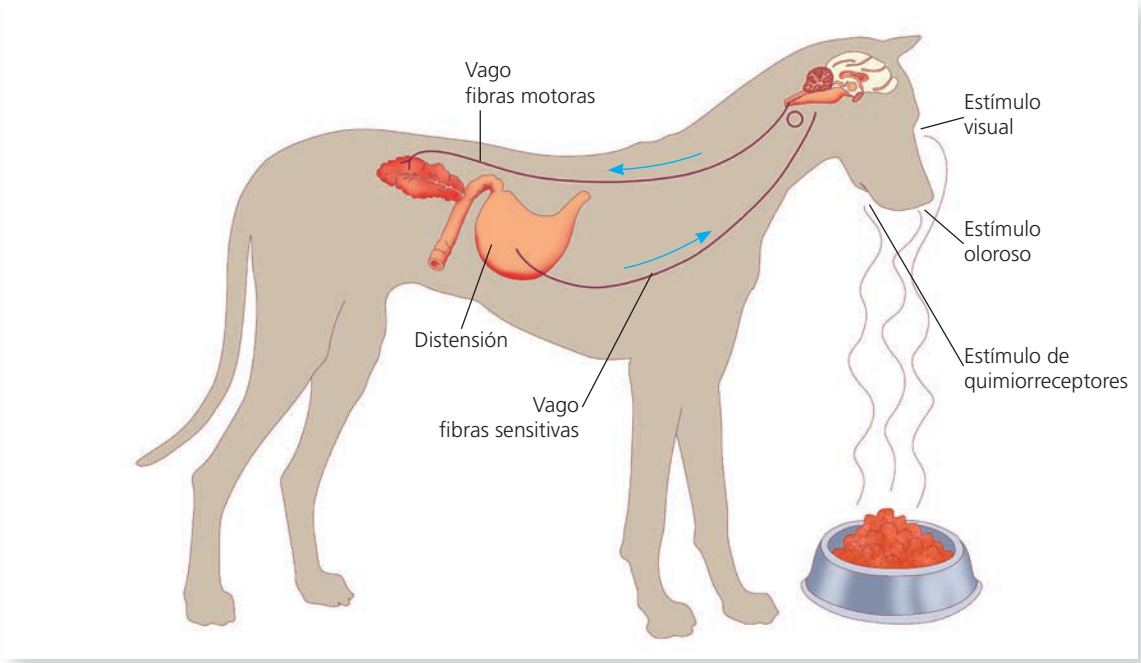


Figura 45.5 Fases cefálica y gástrica de la secreción pancreática exocrina. En la fase cefálica los estímulos sensoriales activan el núcleo vagal, y en la fase gástrica la distensión y la estimulación mecánica de la pared activan fibras sensoriales del vago. En ambos casos el páncreas es estimulado fundamentalmente por fibras motoras del vago.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Fase gástrica

Representa el 10 % de la respuesta postprandial. Cuando el bolo alimenticio llega al estómago, estimula la secreción pancreática por dos vías: por un lado, la distensión del fundus y del antro pilórico desencadena reflejos (oxintopancreático y antropancreático) que cursan a través de fibras colinérgicas del nervio vago y liberan acetilcolina en el páncreas (figura 45.5). Por otro lado, en el estómago los alimentos liberan gastrina desde la mucosa, que colabora en la estimulación de la secreción pancreática, aunque no está claro que las concentraciones postprandiales de gastrina sean suficientes para estimular la secreción del páncreas. El estómago incrementa la secreción no solo por originar los estímulos nerviosos y humorales descritos más arriba, sino por ser el regulador del paso de quimo al duodeno, lo que, como veremos enseguida, es el principal mecanismo activador del páncreas exocrino.

Fase intestinal

La fase intestinal es la más importante cuantitativamente, suponiendo un 70-80 % de la respuesta total a la comida. Se inicia cuando el páncreas ya ha sido previamente estimulado en cierto grado durante las fases gástrica y cefálica, y cuando se ha incrementado su flujo sanguíneo, sobre todo por el VIP liberado como neurotransmisor por el estímulo vagal (aunque varias hormonas, como la secretina y CCK, también pueden contribuir). La fase intestinal se desencadena por factores del quimo mediados por mecanismos tanto hormonales como nerviosos.

Iniciadores de la fase intestinal. Aunque en el quimo la mayor parte de los nutrientes está aún en forma de grandes moléculas, la secreción gástrica y la lipasa lingual hidrolizan, respectivamente, una pequeña cantidad de proteínas y triglicéridos. Sus productos de la digestión y el ácido procedente del estómago son los iniciadores de la fase intestinal. La presencia del ácido en el intestino delgado incrementa la secreción de jugo y enzimas pancreáticos, pero sobre todo la de bicarbonato. La respuesta secretora es mayor cuanto mayor sean la cantidad de ácido que pasa al duodeno y la longitud de intestino delgado expuesta a él. En el perro, los ácidos producen esta respuesta si el pH es igual o inferior a 4,5 (en otras especies este umbral puede ser diferente, pero los datos experimentales no son concluyentes). Sin embargo, durante la digestión el pH es de 5-6 unos centímetros tras el píloro, como en casi todo el intestino delgado, ya que la mayor parte del ácido clorhídrico gástrico es tamponado por los propios componentes del quimo, entre ellos bases y ácidos débiles. Esto explica por qué el páncreas, a pesar de secretar una cantidad total de bicarbonato menor que la cantidad total de ácido liberada por el estómago, neutraliza este último. Los ácidos débiles del quimo (sobre todo proteínas y péptidos), atrapados parcialmente en sus partículas, van liberando protones que son los que estimulan la secreción de jugo pancreático. El pH intestinal experimenta reducciones bruscas y breves que acentúan la respuesta.

En cuanto a las proteínas, tanto péptidos como aminoácidos del quimo promueven una respuesta pancreática particularmente rica en enzimas. En el caso de los aminoácidos, los eficaces son los L-aminoácidos (los utilizados en el metabolismo) y diversos estudios indican que los más potentes son algunos de los aminoácidos esenciales. Al igual que ocurre con el ácido, hay un umbral de concentración a partir del cual cuanto mayor sea la cantidad total de aminoácidos y la longitud de duodeno y yeyuno expuestos, mayor será la secreción. El íleon no interviene en esta respuesta, que en algunas especies (como la rata) es más potente para proteínas enteras que para aminoácidos o péptidos. Su presencia en yeyuno distal e íleon, por el contrario, produce inhibición de la secreción pancreática.

También los lípidos promueven un fuerte aumento en la secreción tanto de bicarbonato como de enzimas pancreáticas. Son efectivos los monoglicéridos y los ácidos grasos (que no actúan tan solo por ser ácidos débiles), pero no los triglicéridos ni el glicerol. Cuanto mayor es la longitud de la cadena de los ácidos grasos, mayor es la respuesta enzimática, pero menor la de bicarbonato, y viceversa. Las sales biliares también son estimulantes de la secreción de bicarbonato.

El otro gran constituyente de la dieta, los hidratos de carbono, no estimula en ninguna medida el páncreas exocrino. Finalmente, en la luz del intestino delgado hay durante la digestión otros factores que estimulan la secreción de jugo pancreático (como el calcio y el magnesio, la distensión yeyunal y duodenal o grandes cantidades de bilis, así como soluciones hiperosmóticas), pero no se sabe con precisión hasta qué punto intervienen en la respuesta postprandial.

Mecanismos reguladores. Para que todos estos iniciadores de la secreción tengan algún efecto es necesario, como es lógico, que el intestino posea algún tipo de estructura que detecte su presencia y active la liberación de hormonas y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

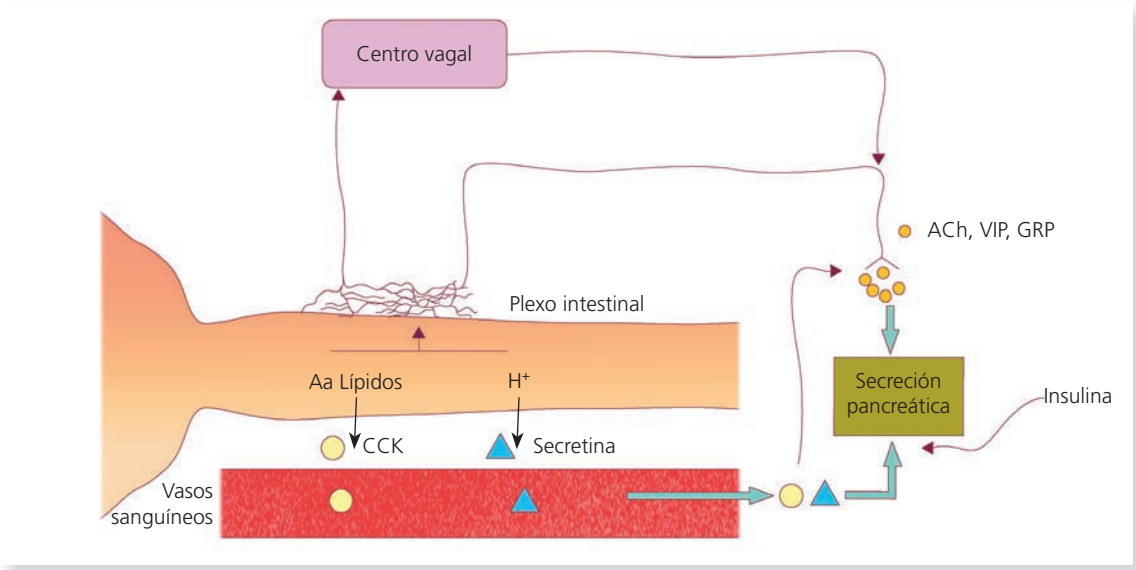


Figura 45.6 Fase intestinal de la secreción pancreática. La presencia de ácido y productos de la digestión en intestino delgado activa mecanismos nerviosos y hormonales que estimulan la respuesta secretora.

neurotransmisores capaces de estimular las células acinares y ductulares del páncreas exocrino.

El ácido y los productos de la digestión ya mencionados actúan principalmente liberando secretina y CCK desde células endocrinas de la mucosa intestinal (figura 45.6). El ácido es el principal liberador de secretina, pero también algunos ácidos grasos y las sales biliares la liberan. Recientemente se ha comprobado que las bases fuertes tienen el mismo efecto, aunque esto no parece una misión fisiológica. En cuanto a la CCK, los principales estímulos son péptidos, aminoácidos (L-aminoácidos, especialmente los esenciales) y lípidos (ácidos grasos, mono- y diglicéridos).

Una vez en circulación, CCK y secretina estimulan las células acinares y ductulares. Las concentraciones plasmáticas postprandiales de estas dos hormonas estimulan la secreción pancreática: con eso se neutraliza el pH ácido registrado en la desembocadura del píloro durante el vaciamiento gástrico y comienza la digestión química del alimento, lo que libera más productos de la digestión de lípidos y proteínas, que liberan a su vez más secretina y CCK. Tradicionalmente se ha atribuido a la secretina un aumento de la secreción de bicarbonato por las células ductulares y a la CCK un incremento de enzimas por los acinos, pero en realidad este patrón de respuesta depende de la especie: en el perro y el gato ocurre así, pero en otras especies, como cerdo, conejo o rata, la secretina también estimula la secreción acinar de enzimas (de hecho, las células de los acinos contienen receptores para la secretina y otros secretagogos relacionados).

Además de hormonas, en la fase intestinal son decisivas las fibras nerviosas, responsables de aproximadamente un 50 % de la respuesta postprandial total. Este papel es mayor para ingesta o contenido intestinal reducidos, mientras que cuando el contenido intestinal es elevado, aumenta la importancia de las hormonas. Este componente neural comprende 2 mecanismos:

1) Reflejos enteropancréaticos: los productos de la digestión de grasas y proteínas activan, sobre todo desde la mucosa duodenal, reflejos enteropancreáticos vagovagales que estimulan, mediante terminales colinérgicas, la secreción fluida y enzimática (sobre todo esta última, salvo en el cerdo). Este es un mecanismo de respuesta rápida e inicial, que también incluye terminaciones liberadoras de VIP, especialmente importante por aumentar la irrigación y la secreción ductular de bicarbonato, y del neuropéptido GRP (*gastrin releasing peptide*), que en especies distintas al perro estimula la secreción de enzimas y bicarbonato, tanto por acción directa sobre las células exocrinas, como liberando ACh postganglionar. De la mucosa intestinal también parte un reflejo enteropancreático no vagal, con fibras liberadoras de serotonina, que actúa sobre el tejido pancreático de modo similar a como lo hace la secretina. La serotonina también parece actuar sobre los reflejos enteropancreáticos al ser libe-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

rada en la mucosa por estímulos mecánicos y osmóticos.

2) Los nervios participan en la liberación de secretina (y quizás CCK) por el quimo y en los efectos de ambas hormonas, que aunque ejercen sin duda una acción directa sobre las células del páncreas, también facilitan la liberación de ACh en el páncreas al unirse a terminaciones sensoriales del vago (contribuyendo al reflejo vagovagal descrito arriba) y a fibras entero-pancreáticas no vagales. Además, algunos efectos de estas hormonas sobre las células secretoras (bicarbonato en respuesta a la secretina) son potenciados por la ACh.

Junto a estos tres factores básicos (CCK, secretina y nervios), hay una larga lista de señales intercelulares que podrían ser reguladores de la secreción en la fase intestinal. En primer lugar, el VIP, aparte de su papel como neurotransmisor, es liberado como hormona por el epitelio intestinal por ciertos productos de la digestión (ácidos, lípidos), al igual que la neurotensina, un neuropéptido liberado también por lípidos desde células intestinales y con efecto estimulante. Por otro lado, también hay que mencionar la insulina, que llega al tejido exocrino en altas concentraciones al ser liberada por los islotes de Langerhans tras la ingestión de alimento, potenciando la respuesta a la CCK y la síntesis de algunas enzimas (en la diabetes se ha descrito una pérdida de respuesta pancreática a los secretagogos). Aunque otros factores (como histamina, motilina, sustancia P, prostaglandinas, etc.) actúan experimentalmente como secretagogos, no pueden ser considerados como tales desde el punto de vista de la regulación con los conocimientos actuales. Quizá algunos regulen la respuesta pancreática a los secretagogos o participen en procesos patológicos.

Retroinhibición e inhibición de la secreción

Cualquier modelo que intente explicar el proceso de regulación de la secreción pancreática exocrina requiere de algo más que los mecanismos estimuladores previamente descritos. Ello se debe, por un lado, a la observación experimental de que la secreción posprandial es menor que la obtenida con secretagogos a concentraciones postprandiales, lo que indica que dentro de la respuesta a la comida hay un componente inhibidor. Por otro, si la fase intestinal depende de los productos generados por la digestión química del quimo, la secreción pancreática debería aumentar y prolongarse a medida que esta digestión va progresando, cosa que no ocurre. Esto se debe a un proceso de retroinhibición que ajusta el estímulo sobre el páncreas al nivel de digestión del quimo (figura 45.7).

Para ello, la liberación de CCK, estímulo clave de la secreción enzimática durante la fase intestinal, necesita de la presencia en la luz del intestino de al menos dos proteínas: el factor liberador de CCK o CRF, liberado por la mucosa intestinal, y el péptido monitor, secretado por el propio páncreas. El efecto de aminoácidos, péptidos y lípidos sobre las células I del epitelio intestinal, liberadoras de CCK, requiere de la presencia de estas proteínas, ambas sensibles a hidrólisis por la tripsina secretada por el páncreas. Cuando se inicia la digestión del quimo, la gran abundancia de proteínas y péptidos alimentarios protege al CRF y al péptido monitor de la hidrólisis, lo que permite que se libere CCK y se estimule la secreción pancreática. Sin embargo, a medida que se va completando la digestión del quimo, la tripsina comienza a hidrolizar estos factores liberadores, con lo que aun existiendo todavía muchos productos de la digestión en la luz intestinal la liberación de CCK, y con ella la estimulación del páncreas, disminuyen. Desde un punto de vista pancreático este mecanismo ajusta la secreción de enzimas digestivas al nivel de digestión del quimo. En el caso de la secretina también parece existir un mecanismo similar, aunque el factor liberador parece ser la enzima fosfolipasa A2 liberada por la mucosa.

En cuanto a mecanismos inhibidores propiamente dichos, existen tres tipos principales. En primer lugar, el intestino delgado libera en su porción final GLP-1 y péptido YY (por ácidos grasos), también liberado por el colon, que inhiben la secreción pancreática al reducir la activación vagal del páncreas. Estas hormonas constituyen el llamado "freno ileal", que finaliza la secreción al llegar contenido intestinal al final del intestino delgado, actuando como una señal de fin de digestión. En segundo lugar, los islotes de Langerhans liberan durante la fase postprandial somatostatina, glucagón y polipéptido pancreático (PP), todos inhibidores de la secreción en respuesta a la comida y a secretina y CCK. Mientras que glucagón y PP actúan indirectamente (probablemente vía neural), la somatostatina inhibe directamente las células acinares (reduce la concentración de AMPc) y disminuye la liberación de VIP y secretina. Un tercer mecanismo inhibidor es la inervación simpática del páncreas, de la que sabemos (por experimentos de estimulación y sección de los nervios esplácnicos) que inhibe la secreción, aunque los datos experimentales utilizando adrenalina y noradrenalina sean tremendamente confusos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

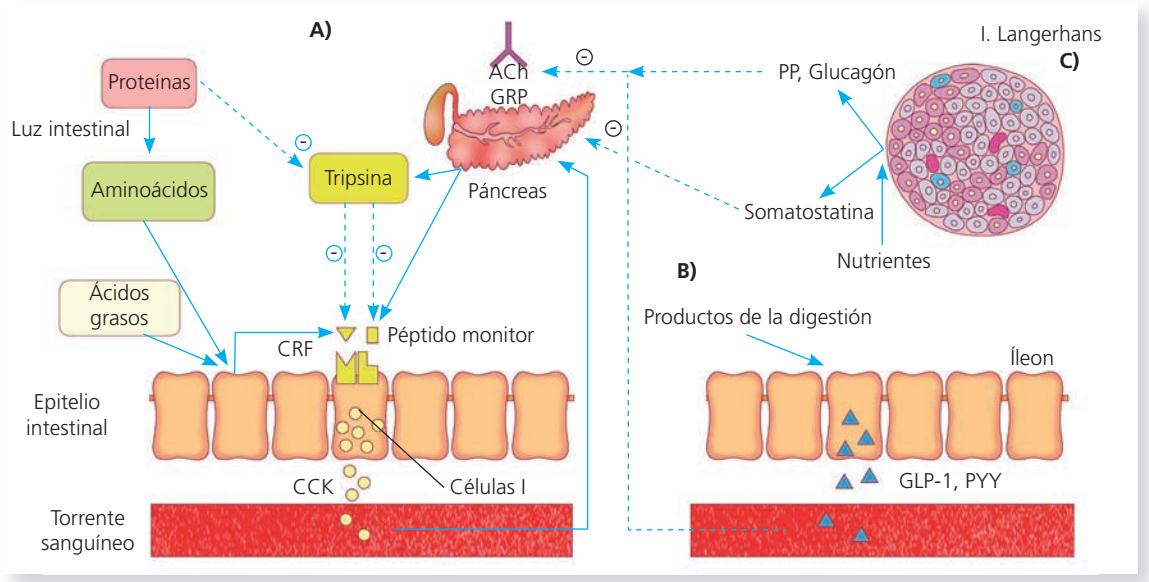


Figura 45.7 Mecanismos de inhibición de la secreción pancreática exocrina. **A)** Cuando la digestión del quimo elimina las proteínas, se hidrolizan los factores liberadores de CCK y secretina, protegidos hasta entonces por la abundancia de proteínas alimentarias. Esto elimina el estímulo hormonal sobre la secreción pancreática, que se reduce. **B)** Cuando llegan a íleon y colon productos de la digestión, se liberan hormonas que inhiben el estímulo nervioso del páncreas. **C)** La liberación de hormonas de los islotes de Langerhans inhibe la secreción pancreática directa e indirectamente.

Para muchas otras hormonas que reducen experimentalmente la secreción (ACTH, TRH, encefalinas, vasopresina) no hay hasta ahora pruebas de significado fisiológico, al igual que para algunos nutrientes una vez absorbidos e incorporados al plasma (aminoácidos, glucosa, lípidos, etc.).

DIGESTIÓN PANCREÁTICA

Digestión de las proteínas

Como el estómago se limita a desnaturalizar las proteínas y a una ligera proteólisis, al duodeno llegan proteínas desnaturalizadas y péptidos, pero el epitelio intestinal absorbe solamente aminoácidos y oligopéptidos, por lo que el jugo pancreático es el encargado de generar tales productos.

Ya que las enzimas del jugo pancreático llegan al duodeno como precursores inactivos, es preciso transformarlas en sus formas activas. El tripsinógeno, precursor de la tripsina, es activado por la enterocinasa (enzima de la superficie intestinal que separa los 8 aminoácidos aminoterminales). Además, el tripsinógeno tiene una pequeña capacidad de autoactivación. Una vez generada, la tripsina activa todas las proenzimas pancreáticas (incluido el tripsinógeno), que pueden ya actuar sobre los nutrientes presentes en el intestino.

Las primeras proteasas en la digestión proteica son endopeptidasas (tripsina, quimotripsinas, elastasas), que rompen ciertos enlaces peptídicos específicos, troceando literalmente los péptidos en péptidos menores. Las exopeptidasas (carboxipeptidasas) atacan los extremos carboxiterminales de determinada composición aminoacídica (tabla 45.1). De esta manera se van generando péptidos de longitud cada vez menor, lo que termina por reducir la afinidad de las proteasas, que detienen su acción. El resultado final está constituido por péptidos de 2-6 aminoácidos, junto con un pequeño porcentaje de aminoácidos libres (figura 45.8).

Además de la función digestiva propiamente dicha, las proteasas del jugo pancreático tienen otras funciones, como son cooperar en la absorción de la vitamina B_{12} (hidrolizan el factor no intrínseco al que va unida), la hidrólisis del mucus intestinal y la regulación del contenido enzimático del borde en cepillo del epitelio intestinal.

Digestión de las grasas

La lipasa pancreática es el principal factor en la digestión de las grasas. Actúa solamente cuando su sustrato (triglicéridos y algunos otros ésteres, como los de la vitamina A) se encuentra en una interfase grasa-agua. Los lípidos polares del quimo (fosfolípidos, ácidos grasos, monoacilglicerol) se hallan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

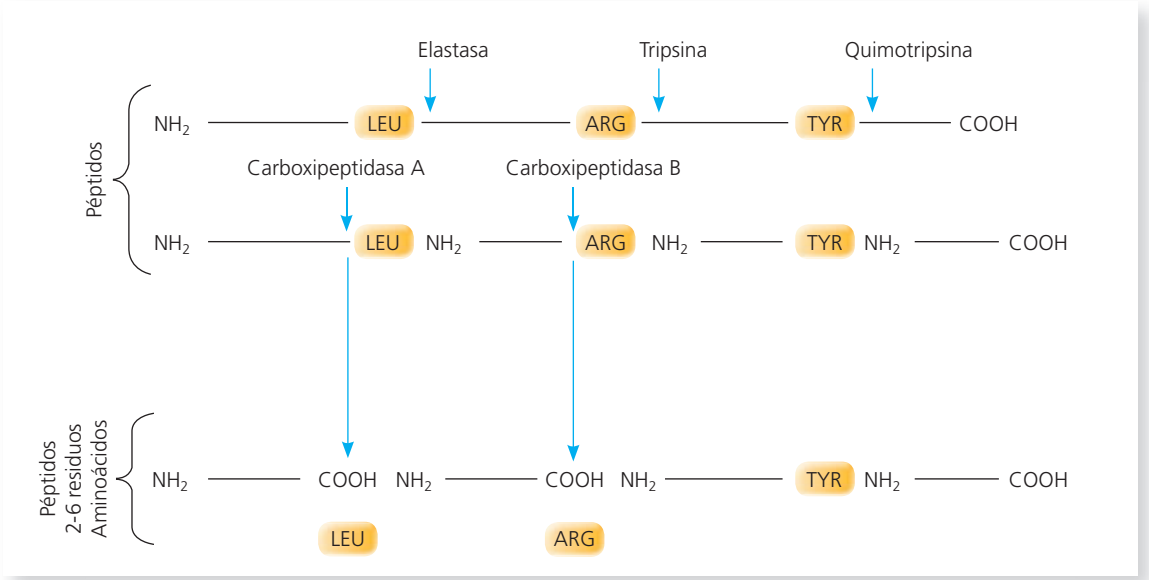


Figura 45.8 Digestión de proteínas y péptidos en el intestino delgado por las enzimas del jugo pancreático.

en forma de agregados micelares, y los apolares, totalmente hidrófobos, forman una fase oleosa. La digestión mecánica en la boca y estómago ayuda a emulsionar esta fase, incrementando mucho la interfase agua-grasa, con lo que la lipasa pancreática dispone de una gran superficie de ataque (figura 45.9).

Sin embargo, las sales biliares, que se mezclan en parte con las gotitas de grasa, aumentan la tensión superficial, lo que inhibe la unión de la lipasa a la interfase agua-grasa. Evitar esto es la función de la proteína colipasa, secretada como procolipasa en el jugo pancreático y activada por la tripsina (separa el pentapéptido aminoterminal, aunque también la procolipasa puede ser activa si hay bastantes monoglicéridos y ácidos grasos libres). En presencia de sustratos la colipasa se une a la lipasa en proporción 1:1, y la pone en contacto con la interfase grasa-agua. La acción de la lipasa también se ve favorecida por las sales biliares, porque reducen su pH óptimo de 8 a 6, más adecuado a lo que existe en el intestino.

La lipasa ataca los enlaces éster 1 y 3 de los triglicéridos, generando diglicéridos, monoglicéridos y ácidos grasos libres. Alrededor de la gota de grasa se va formando una interfase en la que los ácidos grasos forman sales de calcio (poco solubles y posible forma de excreción de la grasa). Sin embargo, la lipasa puede ser inhibida por sus productos, que además tienen que ser disueltos para su absorción por el intestino. Esto se logra mediante las micelas que forman los lípidos biliares, que se acercan a las gotas de grasa (la colipasa favorece esto al unirse a las sales biliares) y captan estos productos. También el bicarbonato pancreático colabora en esto, ya que ioniza muchos ácidos grasos presentes en el intestino como protonados (hidrófobos) y, por tanto, facilita su paso a la interfase grasa-agua e incluso a la fase acuosa del quimo. Esto también ayuda a la solubilidad de la bilis. Al ir aumentando su concentración, los ácidos grasos se protonan y la interfase se denomina isótropa. En la gota, la hidrólisis continúa hasta que queda un núcleo remanente de productos no polares (triglicéridos, diglicéridos).

La fosfolipasa A_2 es liberada en el jugo pancreático como precursor que es activado por la tripsina. Libera los ácidos grasos en posición 2 de los fosfolípidos, generando lisofosfolípidos (la forma de absorción). Su acción tiene lugar sobre todo en los agregados en que aparecen los fosfolípidos, entre ellos las micelas biliares. Más lenta que la lipasa pancreática, su actuación requiere sales biliares o fosfolípidos de cadena larga. Los ésteres de colesterol (y parece que también un variado espectro de ésteres lipídicos) son hidrolizados por la colesterol esterasa o carboxil esterasa, que como la anterior enzima es más activa en presencia de sales biliares. Posiblemente la carboxil esterasa ataca lípidos en la interfase, producto de la acción de la lipasa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

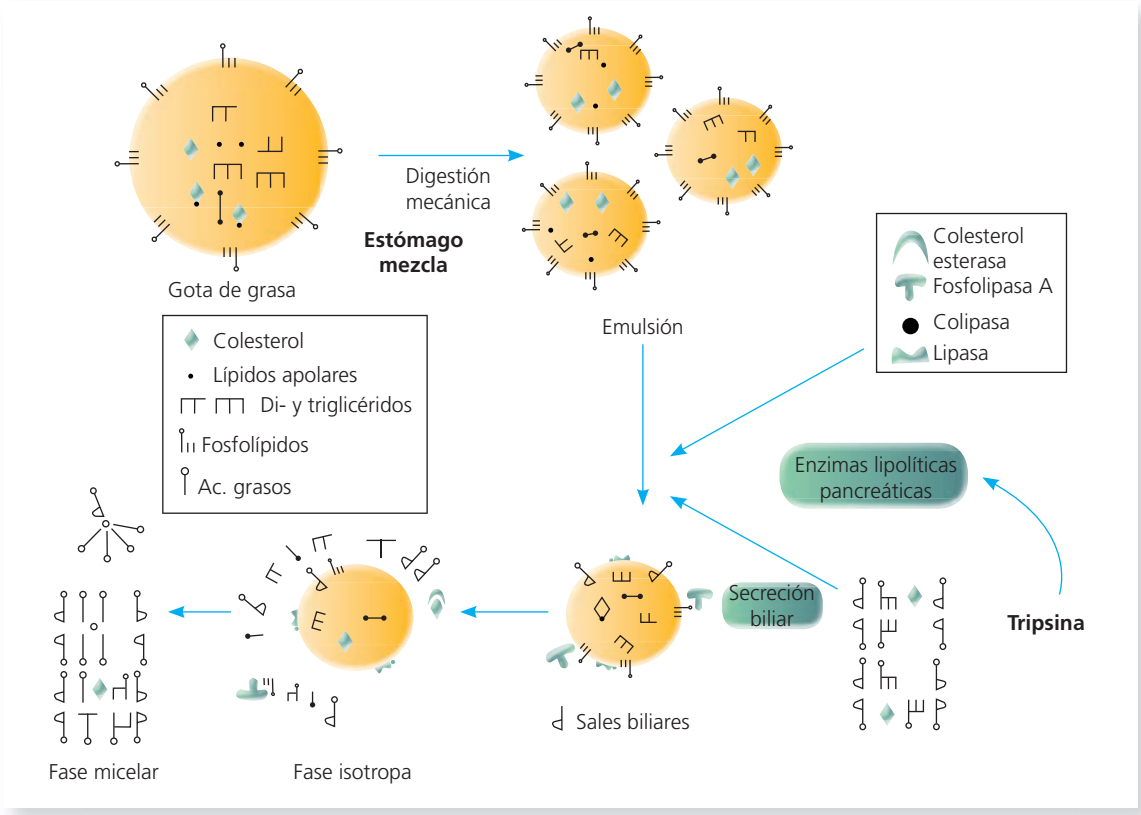


Figura 45.9 Efecto de las enzimas lipolíticas de la secreción pancreática sobre los lípidos alimentarios.

Digestión de los glúcidos

Los glúcidos o hidratos de carbono están presentes en varias formas en los alimentos. Algunas son solamente aprovechables gracias a la acción de los microorganismos del estómago e intestino grueso de herbívoros, como se verá en otros temas de este libro. Entre las utilizables directamente por los animales, el almidón es una de las más numerosas. Su digestión ya empieza en la boca, como se ha visto en el tema de secreción salival. Sin embargo, la amilasa de la saliva se inactiva debido al pH gástrico y la hidrólisis debe continuar en el duodeno. Para ello, la α-amilasa del jugo pancreático va generando maltosa a partir del almidón, hasta dejar una parte de este polímero, la dextrina límite o a-dextrina. También se genera maltotriosa cuando la cadena de almidón tiene un número impar de residuos de glucosa. Estos productos pasarán ya al borde en cepillo de las células intestinales (figura 45.10). El glucógeno, también hidrolizado por la amilasa, solo puede considerarse importante en los carnívoros que ingieran carne cruda reciente, ya que en el proceso de preparación normal de la carne el glucógeno se pierde.

Otros compuestos del alimento también tienen sus enzimas específicas. Así, los ácidos nucleicos

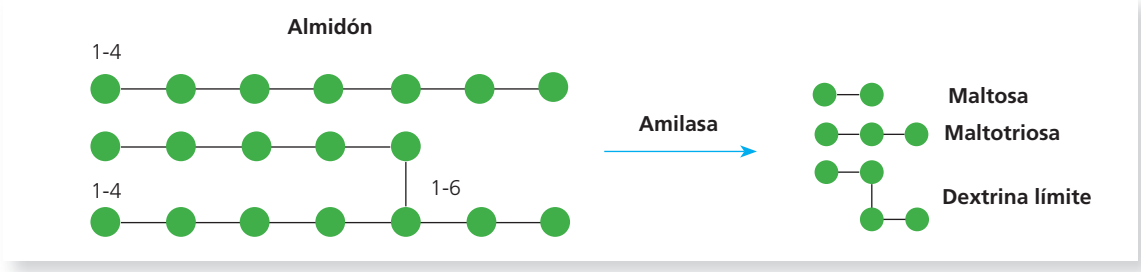


Figura 45.10 Digestión del almidón por la alfa-amilasa pancreática.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

son hidrolizados por las nucleasas (ARNasa y ADNasa), que liberan bases púricas y pirimidínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Argent, B.E.; Gray, M.A.; Steward, M.C. y Case, R.M. "Cell physiology of pancreatic ducts". En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 5ª edición, Vol. 2, 2012. Johnson, L.R. (ed.). Academic Press.
- Camello, C. y Camello, P.J. "El ion calcio: un lenguaje celular". *Ciencia al día internacional,* vol. 2, núm. 3, junio 2000 (http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen3/numero2/articulos/articulo1.html).
- Gomez-Pinilla, P.J.; Camello, P.J. y Pozo M.J. "Pancreatic calcium signaling: role in health and disease". *Pancreatology,* 2009; 9(4):329-33.
- Gorelick, F.S. y Jamieson, J.D. "Structure-function relationships in the pancreatic acinar cells". En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 5ª edición, Vol. 2, 2012. Johnson, L.R. (ed.). Academic Press.
- Liddle, R.A. "Regulation of pancreatic secretion". En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 5ª edición, Vol. 2, 2012. Johnson L.R. (ed.). Academic Press.
- Owyang, C. y Williams, J.A. "Pancreatic secretion". En: *Textbook of gastroenterology*. 4ª edición. Vol. 2, 2003. Yamada, T. (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. "Exocrine digestive secretions". En: *Physiology of small and animals.* 1991, BC Decker, Philadelphia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 46

Secreción intestinal

Juan Antonio Rosado Dionisio

Contenidos:

- **Histología funcional del intestino delgado.**
- **Intestino grueso.**
- **Mecanismos de secreción intestinal: gradiente osmótico, presión hidrostática y secreción activa.**
- **Secreciones del intestino delgado y grueso.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A lo largo del tracto digestivo, las glándulas salivales, el estómago, el páncreas, el hígado y otras glándulas secretan agua y electrolitos, junto con distintas enzimas y moco, en su caso. A esta secreción hay que añadir una cantidad considerable de agua y electrolitos y secreción mucosa liberados por las glándulas localizadas en la superficie intestinal. La secreción intestinal es fundamental para solubilizar y diluir los nutrientes y para mantener la fluidez del contenido intestinal.

Funcional y morfológicamente el intestino se divide en dos regiones, el intestino delgado y el intestino grueso. El intestino delgado consta de tres tramos: el duodeno, que se extiende desde el esfínter pilórico hasta el yeyuno, que es el segundo tramo del intestino delgado y se extiende hasta la porción final y más larga del mismo, el íleon, que se comunica con el intestino grueso a través del esfínter o válvula ileocecal. A su vez, el intestino grueso se extiende desde el íleon hasta el ano y se compone de tres tramos: el ciego, el colon y el recto. En el intestino grueso tienen lugar procesos de absorción de agua y electrolitos y el desarrollo de los procesos de fermentación de la materia orgánica que no ha sido degradada anteriormente. Existen marcadas diferencias en la morfología del intestino grueso entre las diversas especies, que en muchos casos están relacionadas con la alimentación. Por ejemplo, el ciego y el colon de los caballos se encuentran muy desarrollados, lo que les permite desarrollar una intensa actividad microbiana. De un modo similar, los cerdos y los rumiantes también tienen un desarrollo considerable del ciego y el colon. Por otro lado, los carnívoros presentan un colon más sencillo debido a que su función mayormente se limita a la absorción de agua y electrolitos. El intestino grueso finaliza en el ano, cuyo orificio externo presenta un esfínter anal interno de control involuntario y un esfínter anal externo de control voluntario.

HISTOLOGÍA FUNCIONAL DEL INTESTINO DELGADO

Como en el resto de regiones del tracto digestivo, la sección del intestino presenta, desde la luz hacia el exterior, la mucosa, la submucosa, la capa muscular circular, la capa muscular longitudinal y la serosa (figura 46.1).

Mucosa

Histológicamente, la mucosa del intestino está compuesta por las tres capas típicas que se disponen a lo largo del sistema digestivo: epitelio, lámina propia y la capa muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*). El epitelio intestinal está constituido por cinco tipos celulares: enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas y células madre pluripotenciales.

Los enterocitos maduros son las células mayoritarias del intestino delgado y su función primordial consiste en la absorción de nutrientes. Los enterocitos tienen una vida media de varios días, al

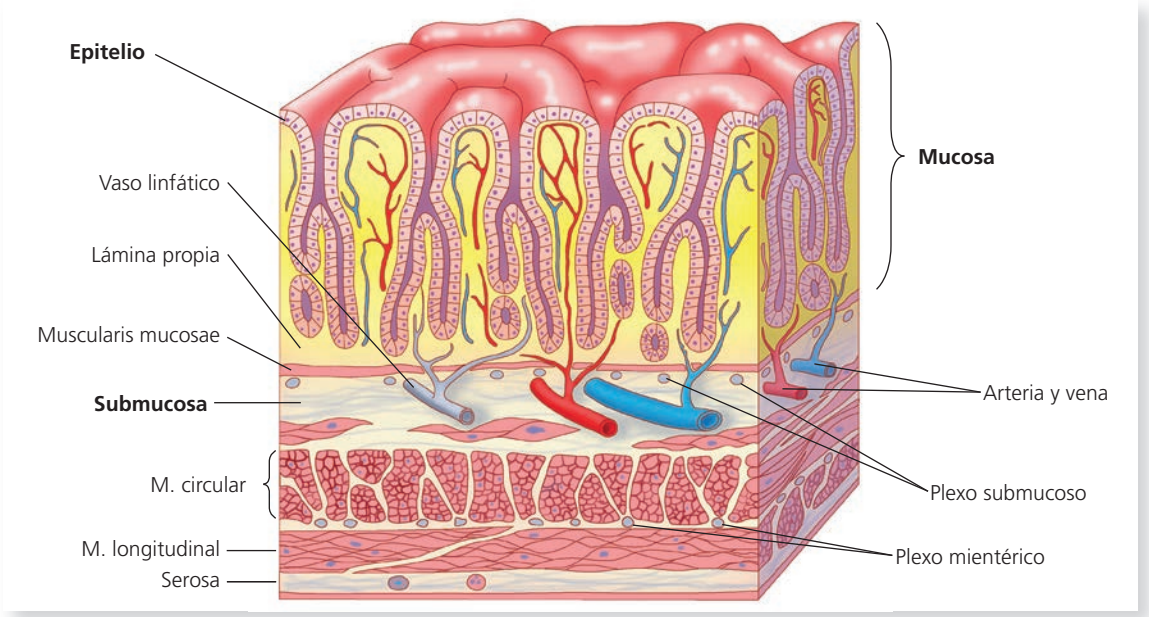


Figura 46.1 Corte transversal del intestino.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

término de lo cual se desprenden de la mucosa. Se producen a partir de las células madre pluripotenciales, localizadas en la base de las criptas de Lieberkühn, las cuales se dividen en diversas ocasiones mientras migran hacia las regiones superiores de las criptas y desde allí hacia las vellosidades, diferenciándose en células de absorción maduras, de morfología cilíndrica, que recubren la superficie luminal de las vellosidades intestinales desde la base hasta la punta. La región apical de la membrana del enterocito presenta una estructura continua llamada borde en cepillo o ribete en cepillo, que está formado por microvellosidades, especializaciones de la membrana que, como se ha comentado anteriormente, contribuyen a incrementar la superficie apical de la célula. Las microvellosidades están recubiertas por el glucocáliz, estructura compuesta por glicoproteínas estrechamente unidas a la superficie externa de las microvellosidades, que desempeña funciones de protección y tienen una manifiesta actividad enzimática por la presencia de disacaridasas esenciales para la digestión de lactosa, sacarosa y maltosa.

Las células caliciformes son glándulas mucosas unicelulares que se localizan tanto en el epitelio de las vellosidades (como células globulosas maduras), como en las criptas (en este caso como células inmaduras, dispuestas a intervalos entre los enterocitos). El número de células caliciformes disminuye a medida que nos aproximamos al extremo apical de la vellosidad y son especialmente numerosas en el íleon. Su morfología depende fundamentalmente del contenido en gránulos de secreción y de la estructura del epitelio circundante. Son células con forma de cáliz, que presentan un citoplasma apical ensanchado, repleto de gránulos de secreción mucosos y una base estrecha que asienta sobre la membrana basal. El moco secretado se adhiere a la superficie del intestino y ejerce una función lubricante y protectora ante agentes químicos y mecánicos; además, este moco podría servir de vehículo a otros productos de secreción como la lisozima, secretada por las células de Paneth.

Las células de Paneth se localizan a lo largo de todo el intestino delgado, así como en el ciego. Se encuentran en el interior de las criptas de Lieberkühn, aisladas o formando pequeños grupos. Tienen forma piramidal, con el núcleo localizado en el polo basal y numerosos gránulos de secreción acidófilos situados en la región apical. Son células con un marcado desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, lo que indica una intensa actividad de síntesis proteica. Sus gránulos de secreción contienen lisozima y péptidos de acción antibacteriana, implicados en la defensa de la mucosa intestinal.

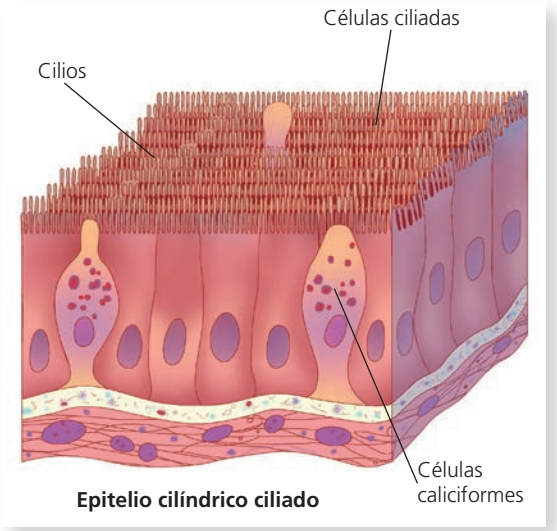


Figura 46.2 Morfología de los enterocitos y células caliciformes.

Estas células participan en la protección de la mucosa intestinal contra las bacterias; son muy abundantes en el caballo y menos en los rumiantes.

Las células enteroendocrinas se localizan primordialmente en las criptas de Lieberkühn, de manera aislada y dispersa y en menor número que el resto de tipos celulares del epitelio intestinal. Su morfología es muy variable, pudiendo ser desde ovoideas o piramidales a cilíndricas. Su principal función consiste en secretar diferentes hormonas gastrointestinales como la gastrina, la secretina, la CCK, la motilina, la sustancia P, el péptido inhibidor gástrico, melatonina o la somatostatina. Como se ha comentado en capítulos anteriores, estas hormonas participan fundamentalmente en la regulación de la fisiología digestiva, modulando aspectos tan destacados como las secreciones gástrica y pancreática, la contracción de la vesícula biliar o la motilidad intestinal.

Las células madre pluripotenciales indiferenciadas se localizan exclusivamente en el tercio inferior de las criptas de Lieberkühn, donde son mayoritarias. Las células madre, en división permanente, son la fuente de los demás tipos celulares, de modo que las nuevas células originadas en el fondo de las criptas se diferencian a medida que ascienden por la vellosidad, excepto las células de Paneth, que maduran mientras se desplazan hacia segmentos más profundos de la cripta respecto a la posición de las células originarias. La reposición de los enterocitos y las células caliciformes tiene lugar en un intervalo de entre cuatro y siete días, en tanto que la de las células de Paneth se produce aproximadamente entre dos y cuatro semanas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La superficie interna de la mucosa del intestino delgado es extraordinariamente grande (en el caso del hombre se encuentra alrededor de los 200-300 m^2 y en los perros alcanza por término medio alrededor de 100 m^2), lo que facilita en gran medida la absorción de sustancias a través de la misma tras el proceso de digestión. Si el intestino delgado fuese un cilindro liso, la superficie de la mucosa sería muy inferior (0,33 m^2 en el caso del hombre). El incremento en la superficie de la mucosa intestinal se debe a la existencia de tres estructuras:

- Los pliegues de Kerckring, también denominados válvulas conniventes o pliegues circulares, que son una serie de repliegues alargados dispuestos circular o espiralmente, que incrementan hasta en 3 veces la superficie de la mucosa del intestino delgado.
- Las vellosidades intestinales, estructuras formadas por evaginaciones de la lámina propia de la mucosa, recubiertas por el epitelio cilíndrico que tapiza el intestino, predominantemente enterocitos con algunas células caliciformes. Interiormente, las vellosidades intestinales incluyen un plexo capilar y un vaso linfático central. Los animales con procesos digestivos más rápidos presentan vellosidades más desarrolladas; por este motivo, las vellosidades son más largas en los carnívoros, más cortas en los rumiantes y presentan un desarrollo intermedio en el caballo y el cerdo. Las vellosidades intestinales permiten incrementar la superficie de la mucosa intestinal hasta 30 veces.
- Por último, los enterocitos tienen un borde en cepillo, constituidos por un gran número de microvellosidades que incrementan aún más la superficie de la mucosa.

En la base de las vellosidades intestinales se localizan unas invaginaciones tubulares de la mucosa denominadas criptas de Lieberkühn o glándulas intestinales. Se trata de glándulas tubulares simples que son más largas en carnívoros y cortas en el caso de los herbívoros. En determinadas ocasiones en las que la capa muscular de la mucosa se interrumpe, las criptas se pueden extender hasta alcanzar la submucosa. El epitelio que las recubre está formado en su mitad superior por células caliciformes y enterocitos jóvenes, que están implicados fundamentalmente en la secreción. En la base de las criptas se encuentran predominantemente las células madre indiferenciadas, las cuales se dividen continuamente sirviendo de fuente de todas las células epiteliales presentes en las criptas y en las vellosidades.

Submucosa

Inmediatamente debajo de la mucosa intestinal se encuentra la submucosa, que está formada por tejido conectivo que sirve de soporte tanto a la red arterial, venosa y linfática que la recorre, como al plexo nervioso submucoso o de Meissner, que se encarga de la regulación de la secreción de las diferentes glándulas que se encuentran a lo largo del intestino. En la submucosa del duodeno se localizan unas glándulas tubulares compuestas, denominadas glándulas de Brunner (figura 46.3), cuya función principal consisten en producir una secreción alcalina rica en moco. Esta secreción protege al duodeno del contenido ácido del quimo procedente del estómago.

La secreción de las glándulas de Brunner también crea un ambiente alcalino óptimo para la activación de las enzimas digestivas del páncreas, lo que permite a su vez que la digestión pueda realizarse. Esta secreción alcalina también tiene la función de lubricar las paredes del intestino. Sus conductos perforan la muscular de la mucosa y desembocan en el fondo de las criptas o en la superficie de la mucosa entre las vellosidades. En el caballo, cerdo y vacuno, la presencia de estas glándulas se puede extender hasta parte del yeyuno.

Tanto la lámina propia de la mucosa, como la submucosa contienen folículos linfoides aislados, cuyo número aumenta a medida que nos acerca-

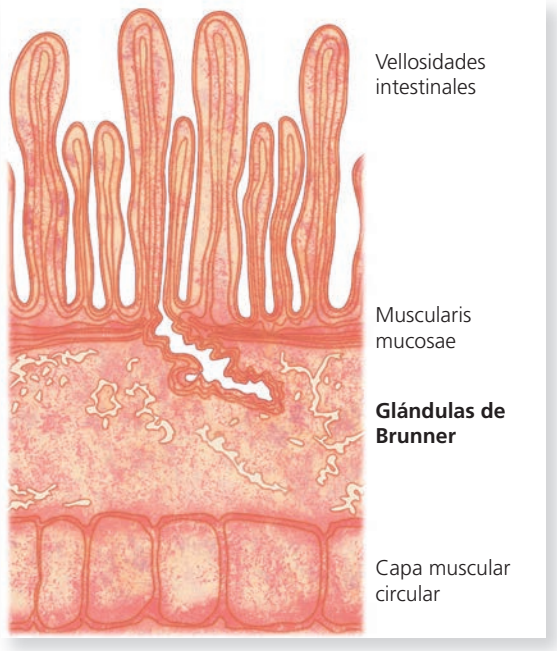


Figura 46.3 Morfología y localización de las glándulas de Brunner.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

mos al extremo distal del intestino. Los folículos de la lámina propia son de menor tamaño y no rebasan la muscular de la mucosa, en cambio, los que están presentes en la submucosa son de mayor tamaño y pueden alcanzar la capa muscular. En las regiones distales del intestino delgado, predominantemente en el íleon, los folículos linfoides forman las placas de Peyer, cúmulos de tejido linfático ricos en linfocitos B secretores de inmunoglobulina A que opsoniza los agentes patógenos que atraviesan la pared intestinal desencadenando la respuesta inmunológica.

Capa muscular

La capa muscular está formada por dos láminas de fibras musculares lisas, la circular interna y la longitudinal externa. Ambas capas musculares están unidas por un tejido conectivo rico en fibras elásticas, donde se localiza el plexo nervioso mientérico o de Auerbach, que proporciona inervación motora a ambas capas musculares e inervación secretomotora a la mucosa.

Serosa

La capa más externa del intestino es la serosa, constituida por una delgada capa de tejido conectivo laxo recubierta por un mesotelio. La serosa se corresponde con la hoja visceral del peritoneo.

INTESTINO GRUESO

El intestino grueso está formado por el ciego, el colon y el recto. Es un tramo del intestino que tiene una función relativa en la absorción de agua y electrolitos en los carnívoros, pero en los herbívoros, especialmente los de estómago monocavitario, como el caballo, desempeña una importante función fisiológica derivada de la intensa actividad bacteriana. Anatómicamente, el intestino grueso de los distintos mamíferos domésticos presenta claras diferencias, pero las diferencias microscópicas en cada uno de sus tramos son poco pronunciadas. La estructura histológica del intestino grueso es similar a la del intestino delgado, con algunas particularidades propias de su función.

La mucosa se caracteriza por la ausencia de las vellosidades y porque las criptas, muy próximas entre sí, son más largas que las del intestino delgado. El epitelio de la mucosa, tanto en las criptas como en la superficie, está revestido por enterocitos, células caliciformes, células enteroendocrinas y células madre indiferenciadas. Los enterocitos son las células predominantes, aunque van disminuyendo progresivamente en número respecto a las células caliciformes, que son más numerosas que en el intestino delgado. Las células enteroendocrinas y las células madre están situadas en el fondo de las criptas. La lámina propia del intestino grueso está compuesta por tejido conectivo laxo, similar a la descrita en el intestino delgado, pero presenta la singularidad de que en el tramo final de la mucosa rectal, próxima al canal anal, la lámina propia presenta un plexo venoso muy desarrollado. En los rumiantes este tramo se caracteriza por la presencia de pliegues longitudinales con tejido linfoide y senos.

El resto de capas, muscular de la mucosa, submucosa, capa muscular y serosa, presentan características similares a las mencionadas para el intestino delgado, con algunas salvedades, entre las que destacan que la presencia de folículos linfoides en la submucosa es más abundante en el ciego y en el recto; la capa muscular externa longitudinal en el caso del ciego y colon del caballo y del cerdo se concentra y forma bandas aplanadas denominadas tenia, y la capa muscular circular interna da lugar al esfínter interno del ano, compuesto por fibras musculares lisas de control involuntario, que se encuentra rodeado por el esfínter externo constituido por fibras musculares esqueléticas, de control voluntario.

MECANISMOS DE SECRECIÓN INTESTINAL

La mucosa intestinal excreta fundamentalmente dos tipos de secreciones a la luz del intestino: agua y electrolitos y moco. El moco lo secretan las glándulas de Brunner en el duodeno, así como las células caliciformes a lo largo de todo el intestino, en respuesta a la estimulación vagal y a distintos estímulos mecánicos o irritativos. Esta secreción lubrica la superficie mucosa del intestino y la protege del daño mecánico ocasionado por el tránsito de material a lo largo del tracto intestinal. Adicionalmente, y como se ha mencionado con anterioridad, la secreción de las glándulas de Brunner en el duodeno proximal protege la mucosa de la abrasión química ocasionada por la afluencia de ácido procedente del estómago.

La secreción intestinal de fluidos es el proceso a través del cual se produce el paso de agua y electrolitos desde el plasma y el líquido extracelular hacia la luz intestinal. Esta secreción intestinal, que es totalmente contrarrestada por la alta capacidad de absorción del intestino, lo cual dificulta su cuantificación, se ha estimado en aproximadamente un litro diario en el caso del hombre.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Se han descrito tres mecanismos responsables de la secreción intestinal: factores osmóticos, elevación de la presión hidrostática tisular y secreción activa.

Secreción por gradiente osmótico

Las uniones intercelulares en el epitelio intestinal son relativamente permeables en comparación con otras regiones del tracto gastrointestinal, como el estómago. Por esta razón, el intestino delgado es incapaz de mantener un gradiente osmótico a ambos lados del epitelio y el agua difunde muy rápidamente desde el plasma hacia la luz intestinal en presencia de soluciones hipertónicas.

El incremento de la presión osmótica en la luz intestinal es principalmente consecuencia de la digestión del contenido intestinal. El quimo que, procedente del estómago, recorre el intestino no es excesivamente hiperosmótico, pero a medida que sus componentes macromoleculares son degradados, la osmolaridad del quimo aumenta de forma significativa. Si tomamos como ejemplo el almidón, es una molécula de gran tamaño y osmóticamente activa pero que, en términos generales, tiene una reducida contribución a la presión osmótica. Sin embargo, cuando el almidón es digerido, por la enzima amilasa, se generan un gran número de moléculas de maltosa, cada una de las cuales es tan osmóticamente activa como la molécula original de almidón. De este modo, cuando la digestión progresa, la osmolaridad del quimo aumenta y el agua difunde hacia la luz del intestino. A medida que las moléculas osmóticamente activas (maltosa, glucosa, aminoácidos, etc.) son absorbidas, la osmolaridad del contenido intestinal disminuye y el agua es reabsorbida a favor del gradiente osmótico.

La secreción de agua por gradiente osmótico es la base de la terapia con laxantes salinos, como las sales de sulfato o de fosfato, que retienen agua en la luz intestinal. Este fenómeno es también importante en situaciones como la intolerancia a la lactosa, alteración debida al déficit de lactasa en el epitelio intestinal que reduce la degradación de la lactosa, de modo que esta, así como los productos derivados de la degradación bacteriana, dan lugar a las alteraciones típicas de esta patología, como son diarrea, hinchazón abdominal o dolor.

Secreción por aumento de la presión hidrostática en plasma y tejidos

Se ha comprobado experimentalmente, que un ligero aumento en la presión hidrostática en la cara serosa de la mucosa intestinal (que podría estar provocado por hipertensión portal o edema de la mucosa intestinal) es suficiente para paralizar la absorción y puede inducir la secreción intestinal, pudiendo pasar a la luz intestinal incluso proteínas plasmáticas, provocando la aparición de diarreas. El incremento en la presión hidrostática tisular dilata los espacios intercelulares, aumentando la permeabilidad de la mucosa. En estudios experimentales donde se ha reducido la presión en la luz intestinal, generando un gradiente de presión a ambos lados del epitelio intestinal, se pueden observar resultados similares a los que se obtienen incrementando la presión en la cara serosa.

Aunque el efecto de la presión hidrostática en la secreción intestinal se ha demostrado experimentalmente, su papel en la fisiología intestinal es poco conocido. De los resultados experimentales se podría interpretar que las alteraciones que cursen con hipertensión portal e incremento en la presión hidrostática intestinal, la absorción de agua y electrolitos estaría comprometida, sin embargo, los estudios realizados en estos pacientes han puesto de manifiesto que la absorción de agua y electrolitos es normal. No obstante, la hipertensión portal acompañada de hipoalbuminemia, que cursa con edema de la mucosa intestinal, sí puede provocar un incremento en la secreción intestinal y diarrea.

Secreción activa

En el intestino delgado, las funciones de secreción y absorción se encuentran separadas anatómicamente. Así, las células de las criptas de Lieberkühn segregan un líquido alcalino, compuesto predominantemente por cloruro sódico y bicarbonato. Esta secreción se absorbe casi en su totalidad por las células de las vellosidades intestinales. El ciclo del agua y electrolitos secretados en las criptas y posteriormente absorbidos en las vellosidades sirve para disolver el quimo en la superficie digestiva y favorecer la absorción de los nutrientes.

El mecanismo exacto responsable de la secreción de agua y electrolitos en las criptas de Lieberkhun no se conoce en su totalidad, aunque parece que al menos hay dos procesos secretores asociados: la secreción activa de iones cloruro y la secreción activa de bicarbonato. El movimiento de estos dos aniones hacia la luz del intestino arrastraría iones como el sodio -de carga positiva- hacia el intestino y el movimiento iónico, a su vez, induciría el movimiento de agua a favor del gradiente osmótico. Los mecanismos de secreción activa están regulados por mensajeros intracelulares como el AMP cíclico, GMP cíclico y el calcio, los cuales estimulan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la secreción en las criptas e inhiben la absorción de sodio y cloruro, exceptuando la absorción de sodio asociada a la de glucosa.

Los iones cloruro son los que tienen mayor relevancia en los procesos secretores. El ion cloruro entra en la célula por la membrana basolateral en contra de gradiente a través de un cotransporte con sodio, que lo hace a favor de gradiente electroquímico y potasio. El sodio es devuelto al intersticio activamente a través de la ATPasa de Na^+-K^+ y el potasio introducido por dicha ATPasa sale de la célula a través de la membrana basolateral, gracias a un canal específico activado por la secreción de ion cloruro. El ion cloruro abandona la célula por difusión pasiva, siguiendo el gradiente electroquímico creado, a través de un canal situado en la membrana apical (figura 46.4).

La membrana apical o luminal de las células secretoras de las criptas contiene un canal de cloruro dependiente de AMP cíclico, conocido también como el canal regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), dado que las mutaciones en el gen para este canal iónico dan lugar a la fibrosis quística. La estimulación hormonal de las células secretoras tiene como resultado la activación de la enzima adenilato ciclasa, a través de una proteína G de membrana específica. La adenilato ciclasa convierte el ATP en AMP cíclico, cuya concentración intracelular se incrementa activando los canales de cloruro dependientes de AMP cíclico localizados en la membrana apical y permitiendo la salida de ion cloruro hacia la luz intestinal a favor de gradiente electroquímico.

Algunas bacterias, como el *Vibrio cholerae,* liberan toxinas que activan, a menudo de forma permanente, la enzima adenilato ciclasa. Esto conduce a un incremento en la concentración intracelular de AMP cíclico y la activación anormal del canal de cloruro dependiente de AMP cíclico en las células secretoras de las criptas. El resultado es la secreción masiva de agua y electrolitos, fundamentalmente NaCl que se manifiesta como diarrea severa, que podría dar lugar a deshidratación, hiponatremia y, finalmente, la muerte. Aunque la toxina del cólera, producida por *Vibrio cholerae*, es el ejemplo más conocido de este fenómeno, otras bacterias producen toxinas que actúan de manera similar.

Los factores más relevantes en la regulación de la secreción intestinal son los reflejos nerviosos entéricos locales, iniciados fundamentalmente por los estímulos mecánicos o irritantes que produce el quimo en el intestino. La influencia externa de los sistemas nerviosos autónomos simpático y parasimpático también se ha demostrado experimentalmente; así, el sistema nervioso simpático estaría relacionado con la activación de la absorción intestinal, mientras que el parasimpático desempeñaría un papel regulador de la secreción.

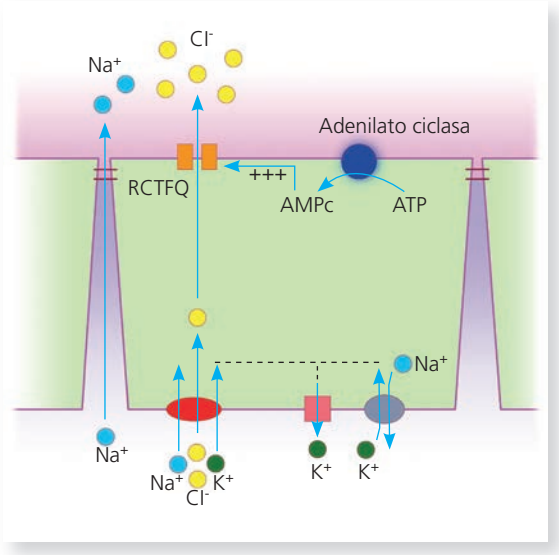


Figura 46.4 Mecanismo intracelular para la secreción de NaCl. CFTR o RCTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; AMPc: AMP cíclico.

Los mecanismos humorales que regulan la secreción intestinal incluyen hormonas que estimulan la secreción, tales como la CCK, la gastrina, la serotonina, la histamina, la secretina, el péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P o la bombesina. Por el contrario, se han descrito hormonas que inhiben la secreción intestinal como el neuropéptido Y, péptido YY y el factor antisecretor. El primero de ellos es secretado por las células neuroendocrinas en el íleon y el colon en respuesta a la ingesta, reduciendo el apetito. El péptido YY reduce el vaciado gástrico e incrementa la eficiencia de la digestión y la absorción de nutrientes después de una comida. Por otro lado, el factor antisecretor es una proteína con una marcada actividad inhibidora de la secreción intestinal y antiinflamatoria. La exposición a toxinas bacterianas induce la liberación de factor antisecretor, lo que probablemente refleja un mecanismo de defensa natural contra los agentes causantes de la diarrea que contribuye a una evolución favorable de la enfermedad.

Además del AMP cíclico, mencionado anteriormente, los factores humorales que modulan la secreción intestinal también median sus efectos a través de otros mensajeros intracelulares como el GMP cíclico o el ion calcio, que a través de la activación de proteínas cinasas específicas o la calmodulina, en el caso del calcio, regulan la actividad de los canales iónicos y transportadores de membrana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

SECRECIONES DEL INTESTINO DELGADO E INTESTINO GRUESO

En el intestino delgado tiene lugar la digestión y absorción de los componentes de la ingesta procedentes del estómago; por este motivo, la secreción del intestino delgado tiene dos objetivos fundamentales: neutralizar el contenido ácido del estómago y proteger la mucosa intestinal, así como servir como soporte para los procesos absortivos. La secreción del intestino delgado es el resultado de la actividad secretora de las glándulas de Brunner, presentes en el duodeno, y las criptas de Lieberkühn, localizadas a lo largo de todo el intestino.

Las glándulas de Brunner, como se ha mencionado anteriormente, son glándulas túbulo-alveolares, tapizadas por un epitelio cúbico a cilíndrico, que desembocan por medio de conductos en las criptas del duodeno. Las glándulas y sus conductos no contienen células caliciformes. Están constituidas por células mucosas cuya función es proteger el intestino delgado contra la acción abrasiva del contenido gástrico. Por este motivo, secretan moco que contiene una alta cantidad de bicarbonato con objeto de neutralizar el quimo ácido. La secreción es escasa en periodos de ayuno pero aumenta tras la ingestión de una comida. Las glándulas de Brunner presentan una pequeña cantidad de células endocrinas que secretan fundamentalmente somatostatina, gastrina y péptido YY y que están ausentes en los conductos de las glándulas.

La mayor parte de la secreción del intestino delgado tiene lugar en las criptas de Lieberkühn, que, en condiciones normales, secretan aproximadamente 1.800 mL/día en el hombre. La secreción procedente de las criptas de Lieberkühn no difiere en gran medida del líquido extracelular, con un pH ligeramente alcalino, que es absorbido rápidamente por la vellosidades, siendo su función proporcionar un soporte para la absorción de sustancias nutritivas del quimo, actuando como solvente.

En el intestino grueso tiene lugar la absorción de agua y electrolitos, la compactación de las heces y diversos procesos fermentativos, en función de la especie, de ahí que la secreción del intestino grueso vaya encaminada a la protección de la mucosa de la abrasión mecánica y química. La mucosa del intestino grueso está revestida por criptas de Lieberkühn y células caliciformes. La secreción mucosa contiene grandes cantidades de iones bicarbonato que son transportados activamente a la luz del intestino. Dicha secreción protege el epitelio del intestino grueso evitando las excoriaciones de la mucosa y facilita la cohesión de las heces. Asimismo, dicha secreción protege la mucosa de la intensa actividad bacteriana y, debido a la presencia de bicarbonato, neutraliza los ácidos derivados de la fermentación bacteriana de la materia orgánica.

La magnitud de la secreción del intestino grueso está regulada por la estimulación táctil de la mucosa, así como por reflejos nerviosos locales que actúan sobre las criptas de Lieberkühn. Cuando la mucosa del intestino grueso está irritada, como ocurre cuando tiene lugar una enteritis de origen bacteriano, la mucosa secreta, además de moco, grandes cantidades de agua y electrolitos con objeto de diluir las sustancias irritantes y acelerar el tránsito de las heces hacia el ano. Como resultado de lo anterior se produce la diarrea, con grandes pérdidas de agua y electrolitos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cunningham, J. *Fisiología veterinaria*. 2014, Elsevier, Madrid.
- Guyton, A.C. y Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 2014, Elsevier, Madrid.
- Hill, R.W.; Wise, G.A. y Anderson, M. *Fisiología Animal*. 2006, Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Moyes, C.D. y Schulte, P.M. *Principios de Fisiología Animal.* 2007, Pearson-Addison Wesley, Madrid.
- Sernka, T.J. y Jacobson, E.D. *Fundamentos de fisiología gastrointestinal*. 1981, Reverté, Madrid.
- Tortora, G. y Derrickson, B. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 2006, Editorial Médica Panamericana, Madrid.
- Wapnir, R.A. y Teichberg, S. "Regulation mechanisms of intestinal secretion: implications in nutrient absorption". *Journal Nutr. Biochem*. 2002; 13(4):190-199.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 47

Hígado y secreción biliar

Javier González Gallego

Contenidos:

- **Funciones metabólicas del hígado.**
- **Organización funcional del hígado.**
- **Secreción biliar: formación de la bilis.**
- **Lípidos biliares: naturaleza y propiedades fisicoquímicas de los ácidos biliares, metabolismo y circulación enterohepática de los ácidos biliares, secreción de fosfolípidos y colesterol, efectos intestinales de los ácidos biliares.**
- **Pigmentos biliares: metabolismo de la bilirrubina, hiperbilirrubinemias.**
- **Vesícula biliar: formación de la bilis vesicular, vaciamiento vesicular, litiasis biliar.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El hígado es un órgano que desempeña un papel clave en la fisiología de los vertebrados. Por una parte, contribuye al mantenimiento de la homeostasis, debido a su participación en procesos de biosíntesis y biodegradación de gran importancia para el organismo. Por otra, es la glándula secretora mixta más voluminosa, produciendo una secreción, la bilis, que facilita la absorción intestinal de la grasa y las vitaminas liposolubles, y permite la eliminación de productos del catabolismo, como los pigmentos biliares.

FUNCIONES METABÓLICAS DEL HÍGADO

Las funciones metabólicas del hígado son muy diversas. En el metabolismo de los carbohidratos realiza una función de intercambio entre las fuentes de energía provenientes de los compuestos absorbidos en el tubo digestivo y los tejidos periféricos que la utilizan. El exceso de nutrientes se almacena en forma de glucógeno, liberándose la reserva cuando la concentración sanguínea de glucosa empieza a disminuir. El mantenimiento de la glucemia se logra mediante la gluconeogénesis, a partir de aminoácidos y otras fuentes. La función del hígado en el metabolismo de los carbohidratos está regulada por diversas hormonas y coordinada por la cantidad y naturaleza de la dieta ingerida, periodo transcurrido entre comidas y cantidad de glucosa disponible en las células.

El hígado tiene también una importante participación en el metabolismo lipídico. Interviene en la oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía, en la síntesis de colesterol, ácidos biliares y lipoproteínas, y en la conversión de proteínas y carbohidratos en grasa. La lipogénesis es especialmente importante durante el cebo de los animales; en aves en cebo, hasta un 70 % de la grasa se forma a partir de carbohidratos. En cuanto al metabolismo del colesterol, alrededor del 80 % se convierte en ácidos biliares que se secretan en la bilis, mientras que el resto se incorpora a lipoproteínas, que permiten su transporte desde el hígado a los diferentes tejidos y viceversa.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y graso en el hígado son importantes en diferentes enfermedades de los animales de producción. La cetosis de la vaca y la cetosis de gestación de la oveja cursan con una reducción de la concentración hepática de glucógeno e hipoglucemia, movilización de grasa del tejido adiposo y acumulación hepática, con aparición de cuerpos cetónicos en sangre.

El hígado interviene en los procesos de desaminación de aminoácidos, lo que permite su utilización para la obtención de energía o la conversión en grasa y carbohidratos. Asimismo, realiza interconversiones de aminoácidos a partir de los ingeridos en la dieta y elimina el amoníaco de los líquidos corporales mediante la formación de urea. Por otra parte, es el principal lugar de formación de proteínas plasmáticas; casi toda la albúmina se forma en el hígado, al igual que el fibrinógeno, protrombina y parte de las globulinas.

Otras funciones metabólicas del hígado se relacionan con el almacenamiento de vitaminas y oligoelementos. Las vitaminas A y E se almacenan en grandes cantidades, y también lo hacen la vitamina D y la vitamina B_{12}. Las cantidades almacenadas varían según las especies; por ejemplo, la concentración de vitamina A es bastante más elevada en la oveja que en el cerdo. En cuanto a los oligoelementos, las células hepáticas almacenan la mayor parte del hierro del organismo en forma de ferritina; el hígado es también el órgano de depósito de cobre, manganeso, cinc y cobalto.

Por último, el hígado desempeña un papel importante en la detoxificación de un elevado número de fármacos y toxinas. Los procesos de biotransformación incrementan la polaridad y peso molecular de estas sustancias, aumentando su solubilidad en soluciones acuosas y facilitando la excreción biliar. Asimismo, contribuye a la biotransformación de hormonas, especialmente las tiroideas y todas las hormonas esteroides. Los mecanismos enzimáticos responsables de los procesos de detoxificación son de dos tipos: reacciones en fase I y reacciones en fase II. Las primeras son fundamentalmente reacciones de óxido-reducción y las enzimas implicadas dependen del sistema del citocromo p-450. Las reacciones en fase II son reacciones de conjugación catalizadas mediante transferasas. La forma más usual de conjugación es la glucuronidación, catalizada por glucuronil transferasas.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL HÍGADO

El hígado presenta una doble circulación aferente, que proviene del intestino por la vena porta y de la circulación sistémica por la arteria hepática. El sistema de irrigación de la arteria hepática transporta sangre oxigenada y el sistema porta sustancias asimiladas en la digestión. La sangre aferente se distribuye a través de unos capilares especializados o sinusoides y es posteriormente drenada a través del sistema de venas hepáticas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los vasos sanguíneos del hígado pueden almacenar grandes cantidades de sangre, actuando como reservorio de la misma y cediéndola de acuerdo con las necesidades del organismo.

Los sinuosides están revestidos de células endoteliales y células de Kupffer. Estas últimas son macrófagos tisulares capaces de fagocitar bacterias y otras células extrañas que se encuentren en la sangre. En cuanto a las células endoteliales, presentan en su superficie externa una enzima originalmente sintetizada en los hepatocitos, la lipasa hepática, que hidroliza los fosfolípidos de la superficie de lipoproteínas y origina fragmentos que posteriormente se transfieren al interior de los hepatocitos. Entre el revestimiento endotelial y el parénquima hepático se sitúa un espacio extracelular o espacio de Disse que se comunica con el espacio intravascular por medio de fenestraciones del endotelio. En el espacio de Disse, fijas entre el parénquima hepático y la pared endotelial del sinusoide, se encuentran las células estrelladas o lipocitos, que acumulan lípidos y vitamina A.

Las células del parénquima o hepatocitos representan aproximadamente el 60 % del total de células del hígado. Puesto que su volumen es mayor que el de otras células hepáticas, ocupan casi el 80 % del volumen total del órgano. Los hepatocitos son células en cuya membrana existen tres zonas perfectamente diferenciadas: membrana sinusoidal (en contacto con el sinusoide), membrana intercelular y membrana canalicular. Esta última contribuye a delimitar, junto con las de dos o tres células adyacentes, los canalículos biliares, que siguen un sentido opuesto al de la circulación y convergen para formar conductos biliares dotados de paredes de células epiteliales (colangiocitos), confluyendo finalmente en el conducto biliar o colédoco, el cual desemboca en el duodeno.

La unidad estructural y funcional del hígado es el acino hepático. El acino es un conjunto de parénquima situado alrededor de un espacio porta y en cuya periferia se sitúan las vénulas terminales de la vena hepática. Por el espacio porta discurren en paralelo una rama de la arteria hepática, otra de la vena porta y conductos biliares y linfáticos. El concepto de acino hepático permite definir tres zonas diferentes: la zona 1 o periportal, próxima a los vasos terminales portales; la zona 2 o intermedia y la zona 3 o perivenosa, situada alrededor de los vasos terminales eferentes (figura 47.1). Los hepatocitos de la zona 1 están expuestos a sangre con una elevada presión parcial de oxígeno y una gran concentración de solutos, mientras que los de la zona 3 se encuentran bañados por sangre con menor concentración de nutrientes y oxígeno. Además de estos gradientes relacionados con la situación en el acino, existen diferencias en el contenido y distribución de orgánulos intracelulares y de enzimas implicadas en diferentes vías metabólicas. Los hepatocitos periportales presentan abundantes mitocondrias y un aparato de Golgi desarrollado, mientras que en los perivenosos alcanza un gran desarrollo el retículo endoplasmático liso. El metabolismo energético oxidativo, la síntesis de urea o la gluconeogénesis predominan en la zona 1, mientras que en la zona 3 predominan la captación de glucosa, la cetogénesis o la biotransformación de xenobióticos.

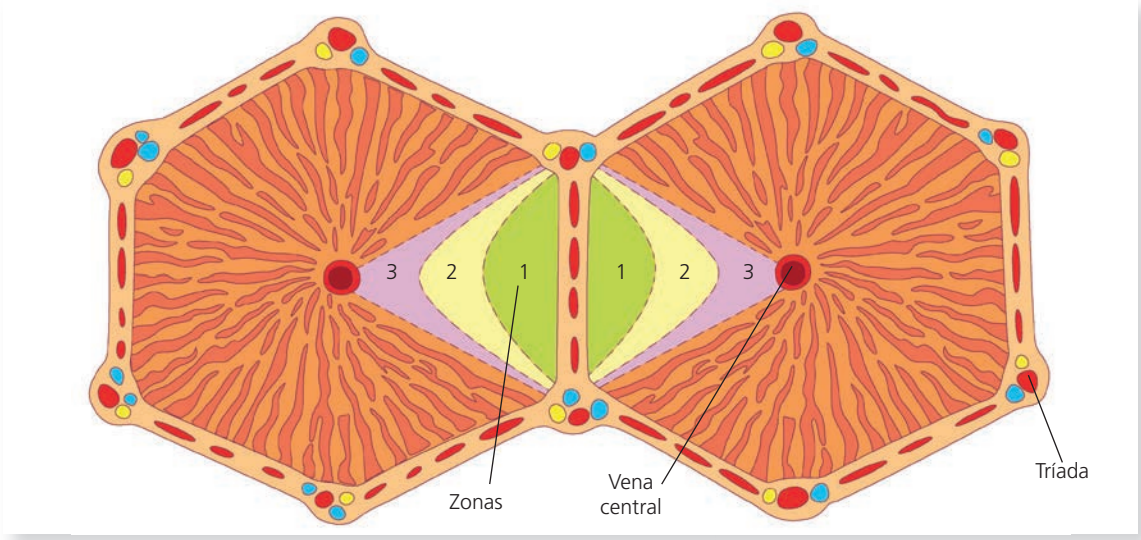


Figura 47.1 Acino hepático. 1: zona 1 o periportal; 2: zona 2 o intermedia; 3: zona 3 o perivenosa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

SECRECIÓN BILIAR

La bilis es elaborada por el hígado. Esta secreción desempeña una importante función digestiva, contribuyendo a la emulsión de las partículas grasas de los alimentos y facilitando el transporte y absorción de los productos de digestión de los lípidos a través de las vellosidades intestinales. Lleva a cabo, además, un papel detoxificador, permitiendo la excreción de pigmentos biliares y otros compuestos endógenos (metabolitos de hormonas), así como de fármacos y otros xenobióticos.

La bilis es una solución acuosa de componentes inorgánicos y orgánicos. Entre los componentes inorgánicos predominan sodio, potasio, calcio, bicarbonato y cloruro, pero también pueden aparecer fósforo, magnesio, yodo, hierro y cobre. Por lo general, los electrolitos se encuentran en la bilis en concentraciones similares a las plasmáticas. No obstante, la concentración biliar de sodio, potasio, calcio y bicarbonato es en ocasiones más alta, mientras que la de cloruro es más baja (tabla 47.1), lo que puede deberse a la formación de micelas por los ácidos biliares, diferencias de potencial eléctrico entre canalículos y líquido extracelular y un transporte activo de iones. Entre los componentes orgánicos mayoritarios se encuentran ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y pigmentos biliares. En proporciones menores aparecen proteínas y péptidos, tales como albúmina, complejos hemoglobina/haptoglobina, inmunoglobulina A, glutatión, glucosa y metabolitos de hormonas. La bilis es también la ruta para la llegada al intestino del metabolito de la vitamina D 25-hidroxicolecalciferol y para la excreción de porfirinas. La composición de la bilis varía según las especies y su pH (7,4 a 8) se relaciona con la naturaleza de la dieta, siendo más alcalina en herbívoros que en carnívoros.

Formación de la bilis

Los hepatocitos generan una bilis canalicular que se secreta hacia los canalículos biliares. Posteriormente se producen modificaciones por mecanismos de reabsorción y/o secreción en los colangiocitos del sistema de conductos, que originan la bilis ductular (figura 47.2). En animales sin vesícula biliar (como camello, ciervo, elefante, caballo, ratón, rata o paloma) la bilis se vierte directamente a la luz intestinal. En animales con vesícula (como vaca, conejo, gato, perro, gallina y también el hombre), el esfínter de Oddi impide la entrada de bilis al duodeno durante los periodos interdigestivos, produciéndose una concentración de la bilis en la vesícula biliar.

En todas las especies hasta ahora estudiadas se ha encontrado una relación lineal entre el flujo de bilis y la tasa de secreción de los ácidos biliares (figura 47.3). El valor de la pendiente de la recta de regresión representa el volumen teórico de líquido que se secreta cuando las moléculas de ácidos biliares se incorporan a la luz canalicular. Este flujo de bilis canalicular se conoce como fracción de secreción dependiente de los ácidos biliares (FDAB). La capacidad colerética (de generar bilis) de los ácidos biliares varía según las especies y, expresada en micromol/mL, alcanza valores de en torno a 8 en el perro, 15 en la rata o 30 en el conejo. La menor de estas cantidades es mucho mayor que la cantidad de agua que cabría esperar si solo se secretaran ácidos biliares en una solución isotónica, lo que indica que además de sus propiedades osmóticas pueden desarrollar otros efectos que contribuyen a la formación de la bilis, entre los que se encuentra la modificación de la permeabilidad de la membrana canalicular y de las uniones estrechas.

La captación hepática de ácidos biliares en un proceso saturable, mediado por transportador y de-

Tabla 47.1 Flujo biliar y composición electrolítica de la bilis en distintas especies.

Especie	Flujo	Na^+	K^+	Ca^{++}	Cl^-	CO_3H^-
	µL/kg/min	mEq/L				
Hombre	6	140-165	3,5 -7,0	1,5-8,5	90-120	10-55
Perro	10	141-230	4,5-12,0	3,1-13,8	75-107	14-60
Oveja	9	140-160	4,2-5,8	--	82-108	16-29
Conejo	80	148-156	3,6-6,7	2,7-6,7	77-100	40-63
Rata	70	157-166	5,8-6,4	--	94-98	22-26
Cobaya	100	154-175	5,4-6,9	--	67-91	49-65
Pavo	10	61-223	4,4-6,8	--	85-110	49-65

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

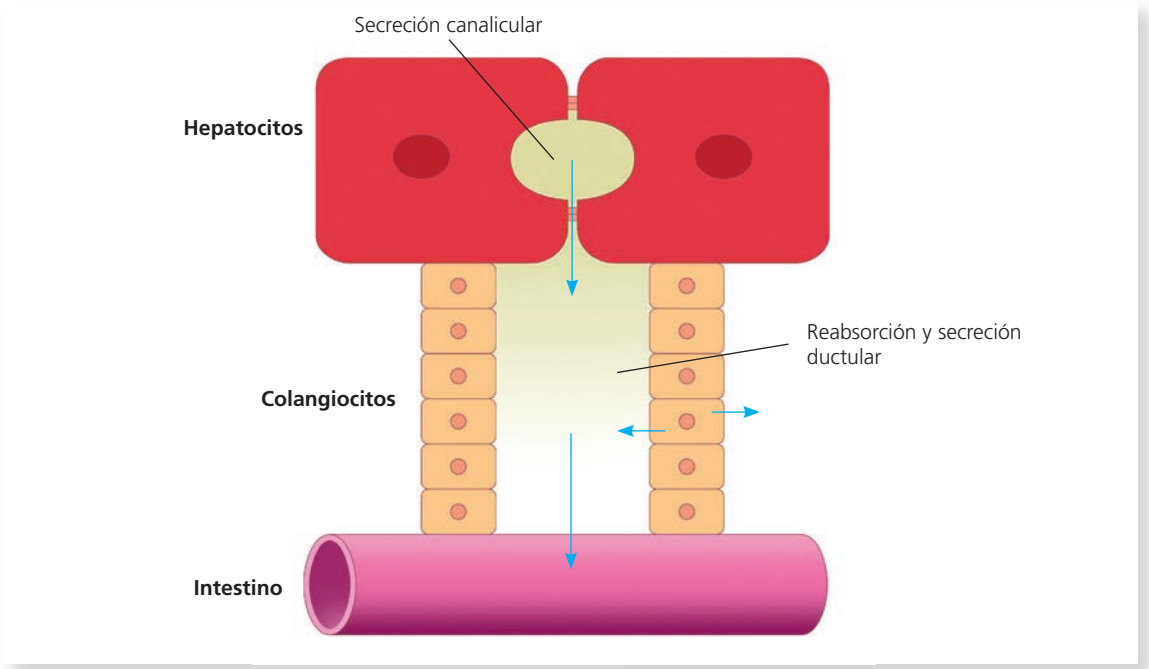


Figura 47.2 Formación de la bilis. Secreción de bilis canalicular y mecanismos de reabsorción y secreción ductular.

pendiente del gradiente de sodio existente a ambos lados de la membrana. Este gradiente es, a su vez, generado por una ATPasa Na^+-K^+ de la membrana basolateral de los hepatocitos (figura 47.4). Los mecanismos para el transporte intracelular de ácidos biliares implican la unión a proteínas citosólicas, como la 3alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la glutatión S-transferasa o la proteína fijadora de ácidos grasos (FABP). Durante dicha fase los ácidos biliares se conjugan, como veremos más adelante. La secreción canalicular es saturable, con una capacidad de transporte máximo de hasta 14 micromol/kg/min en la oveja y 9 micromol/kg/min en el perro.

No toda la bilis canalicular depende de la secreción de ácidos biliares. De hecho, la extrapolación de la recta de regresión de la figura 47.3 para una secreción nula de ácidos biliares (intersección con el eje de ordenadas), nos indica el flujo biliar que teóricamente se produciría en ausencia de ácidos biliares, lo que se conoce como fracción de secreción independiente de los ácidos biliares (FIAB). El valor de dicha fracción varía según la especie, alcanzando 1,5-2 microl/kg/min en el hombre, 5 microl/kg/min en el perro o 70 microl/kg/min en la rata. Aunque se ha cuestionado la validez de la aproximación matemática indicada para el cálculo de la FIAB, ya que la actividad osmótica de los ácidos biliares se modifica a concentraciones reducidas en bilis, el método de extrapolación es una forma de aproximación a la realidad fisiológica.

Los mecanismos de formación de la FIAB se relacionan con la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ basolateral (figura 46.4). La formación de la FIAB dependería fundamentalmente de la secreción activa de CO_3H^- mediante el intercambiador de aniones electroneutro (AE2) de la membrana canalicular, que funciona en coordinación con un canal de cloro que responde a AMPc (CFTR) y también desempeña un papel fundamental en la regulación del pH intrahepatocitario. En la membrana sinusoidal existe un sistema de transporte (NHE) que intercambiaría Na^+ por H^+ generados en el metabolismo celular. El gradiente de sodio creado por la ATPasa Na^+-K^+ permite el funcionamiento de este antitransportador y hace posible un intercambio de Cl^-/CO_3H^- en la membrana canalicular y el flujo de agua y electrolitos siguiendo el gradiente osmótico creado por el CO_3H^-. La FIAB también depende en la mayoría de las especies del transporte canalicular de glutatión (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y conjugados de GSH, que se secretan a bilis por medio de la proteína 2 de múltiple resistencia a drogas (MRP2) (figura 47.4). Se ha demostrado que el óxido nítrico contribuye a la formación de la FIAB por medio de la conversión de GSH en GSSG. El transporte vectorial de agua desde sangre a bilis requiere, además, la presencia de fuerzas osmóticas asociadas al movimiento transcelular de moléculas mediado por acuaporinas. En la membrana basolateral de los hepatocitos de rata, ratón y hombre, entre otros, se ha identificado la expresión

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

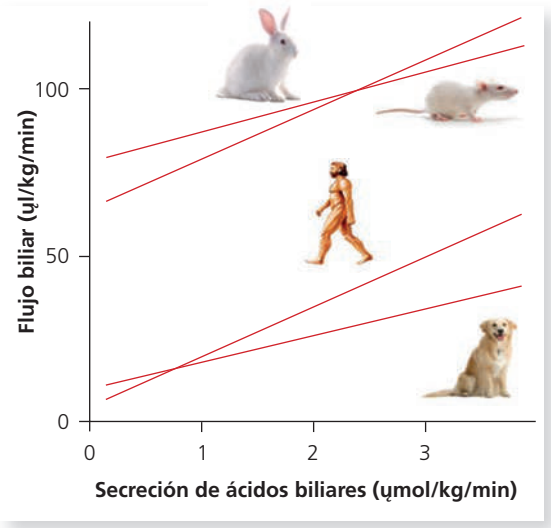


Figura 47.3 Diferencias interespecíficas en la relación entre flujo de bilis y secreción de ácidos biliares.

de AQP9, mientras que en la membrana canalicular se ha localizado la presencia de la acuoporina AQP8, cuya expresión se reduce en situaciones de colestasis (figura 47.4).

El flujo de bilis canalicular puede estimarse a partir del aclaramiento biliar de solutos inertes no metabolizables que entren al canalículo por procesos pasivos y se secreten en el sistema de conductos. Este método es análogo al de la determinación de la velocidad de filtración glomerular en el riñón mediante el aclaramiento de inulina o creatinina. Cuando un soluto que cumpla estos requisitos se administra en la circulación sistémica, su excreción biliar durante un estado estacionario dependerá del flujo biliar y de la permeabilidad del epitelio. El aclaramiento biliar se calcula como Cl = F x B/P, siendo F el flujo biliar, B la concentración del soluto en bilis y P la concentración del soluto en plasma. La técnica implica que el soluto seleccionado sea incapaz de atravesar el epitelio de los conductos y que su permeabilidad canalicular sea lo bastante elevada como para alcanzar un equilibrio de difusión a valores elevados de flujo biliar. El eritritol y el manitol cumplen dicho requisito en diversas especies. Estas sustancias se emplean marcadas con C^{14}, lo que facilita su media y permite el empleo de dosis trazadoras.

La bilis canalicular se modifica a su paso a través del sistema de conductos biliares, ya sea por procesos de secreción o de reabsorción en los colangiocitos. Los primeros se relacionan con la secreción activa de CO_3H^- mediada por el sistema apical AE2-CTFR. Este flujo apical de iones se coordina con la presencia de la acuoporina AQP1. Se ha demostrado que la secretina estimula de forma marcada el transporte activo de CO_3H^- en los colangiocitos y que el fenómeno se acompaña de un aumento tanto en la secreción biliar de CO_3H^-, como en el flujo de bilis. El componente ductular representa no más del 10-13 % del flujo biliar total en especies como la rata, mientras que en seres humanos puede llegar a suponer hasta un 40 % del total. En la membrana apical de los colangiocitos también se ha identificado en roedores la presencia del antitransportador 3 sodio-hidrogeniones (NHE3). que participa en la reabsorción ductular de fluido, así como de transportadores (SGT1 y GLUT1) responsables de la reabsorción de glucosa desde la bilis.

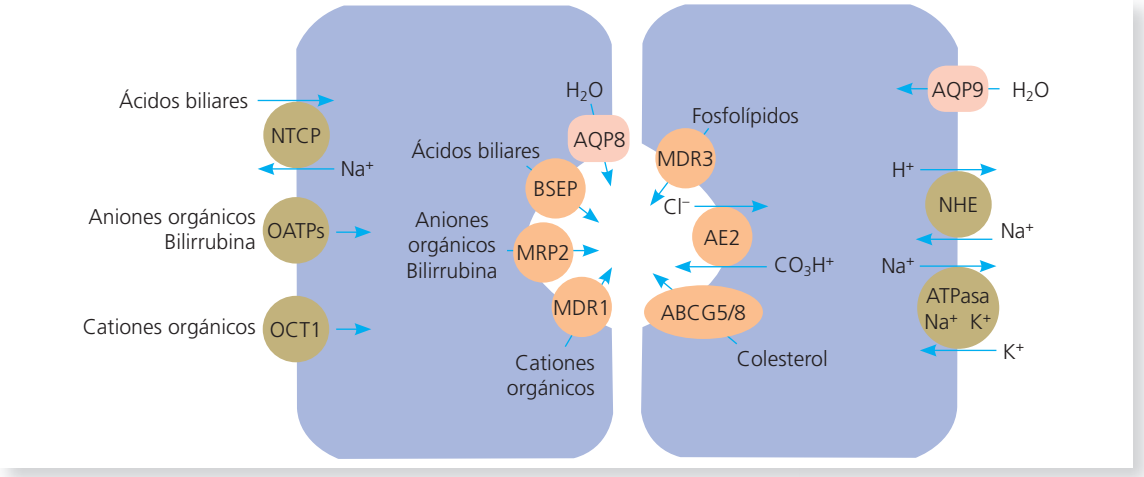


Figura 47.4 Mecanismos de captación sinusoidal y secreción canalicular. Ver los nombre de los distintos transportadores en el texto del capítulo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

LÍPIDOS BILIARES

Naturaleza y propiedades fisicoquímicas de los ácidos biliares

Los ácidos biliares constituyen, junto con el colesterol, fosfolípidos, grasas neutras y ácidos grasos, los lípidos biliares. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, dando derivados con una cadena lateral de cinco carbonos y un número variable de grupos hidroxilo: en los carbonos 3,7 y 12 (ácido cólico), 3 y 12 (ácido quenodesoxicólico), 3 y 12 (ácido quenodesoxicólico) o solo 3 (ácido litocólico) (figura 47.5). Los ácidos cólico y desoxicólico se sintetizan en el hígado y se denominan ácidos biliares primarios. Los restantes derivan de los primarios por deshidroxilación bacteriana en el intestino y se denominan ácidos biliares secundarios. El ácido litocólico se metaboliza en el hígado a ácido 7-cetolitocólico, que a su vez se transforma de nuevo en el intestino para dar ácido ursodesoxicólico. En algunas especies, el ácido quenodesoxicólico se convierte en el hígado en ácidos trihidroxicolánicos (ácidos alfa y beta-murocólico en rata y ratón, o ácido hiocólico en el cerdo), que en estos casos se consideran como primarios.

Los ácidos biliares se conjugan mediante una unión peptídica como moléculas de glicina (glicocola) o taurina por medio de acil transferasas hepatocitarias, dando lugar a la formación de glico y tauroconjugados. Aunque también es posible una conjugación con sulfato o ácido glucurónico, parece que se trata de vías metabólicas residuales en la mayoría de los vertebrados, a excepción de las situaciones de colestasis, en las que el porcentaje de este tipo de conjugados se incrementa en gran medida. Los ácidos biliares conjugados presentan unos valores de pK_a considerablemente menores que los de los no conjugados, de ahí que debido al pH casi neutro del contenido intestinal se encuentren ionizados en gran medida, siendo más solubles en agua que los ácidos biliares no conjugados. Por tanto, se favorece la formación de sales con cationes (especialmente sodio); de ahí que se utilice con frecuencia la expresión sales biliares.

La naturaleza de los ácidos biliares parece ser una característica específica, relacionada con los hábitos dietéticos. En las especies carnívoras predominan los ácidos biliares trihidroxilados y conjugados con taurina, mientras que los herbívoros, a excepción de los bóvidos, tienen mayoritariamente ácidos dihidroxilados y conjugados con glicina. En omnívoros existe una combinación de ambos tipos.

Los ácidos biliares son detergentes naturales capaces de dispersar los lípidos en agua. Esto es posible porque se trata de moléculas anfipáticas que en solución presentan los grupos polares hidrófilos (grupo hidroxilo, unión peptídica y grupos carboxilo de glicina y taurina), hacia un lado de la molécula, y los grupos hidrófobos, hacia el otro. Debido a este carácter anfipático, las moléculas de ácidos biliares tienden a formar agregados micelares (micelas simples) con sus caras hidrófobas dentro de la micela y sus superficies hidrófilas dirigidas hacia el exterior. Cuando los ácidos biliares se encuentren por encima de una determinada concentración, denominada concentración micelar crítica (CMC), formarán micelas. Todos los ácidos biliares primarios naturales presentan valores de CMC en el rango 2-5 mM. La concentración tanto en bilis hepática como vesicular está normalmente sobre la CMC y, por tanto, los ácidos biliares suelen aparecer formando micelas y no en solución.

Metabolismo y circulación enterohepática de los ácidos biliares

El metabolismo de los ácidos biliares comprende una etapa hepática, una etapa vesicular -en las especies que poseen este órgano- y una etapa intestinal. La etapa hepática se relaciona con la captación, síntesis, conjugación y secreción de los ácidos biliares. Los ácidos biliares secretados en la bilis provienen bien de una síntesis de novo, o bien de la captación de ácidos biliares desde la sangre. La síntesis de ácidos biliares se lleva a cabo mediante

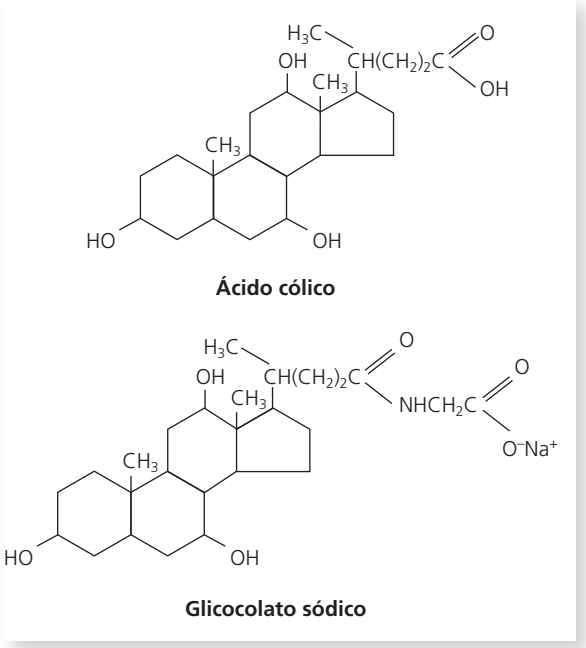


Figura 47.5 Estructura de los ácidos biliares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

una serie de reacciones a partir del colesterol. La primera es una alfa-hidroxilación catalizada por una 7alfa-hidroxilasa (CYP7A1), que constituye la etapa limitante en todo el proceso. La síntesis compensa las pérdidas intestinales de ácidos biliares, pero la mayor parte provienen de la sangre portal gracias a una circulación permanente entre intestino e hígado, lo que se denomina **circulación enterohepática de los ácidos biliares** (figura 47.6). La cantidad de ácidos biliares se mantiene constante en el organismo gracias a la existencia de un mecanismo de regulación por retroalimentación producido por los ácidos biliares que retornan al hígado y que inhiben la actividad de la 7alfa-hidroxilasa.

Los ácidos biliares se transportan en sangre unidos a albúmina y, en menor proporción, a lipoproteínas LDL y HDL. La captación desde los sinusoides hepáticos se produce, principalmente, por medio del péptido cotransportador de sodio y taurocolato (NTCP) de la membrana basolateral, en un proceso saturable que se lleva a cabo contra un gradiente electroquímico y depende de la estructura de los ácidos biliares. La eficacia es mayor para los ácidos biliares trihidroxilados que para los dihidroxilados y para los ácidos biliares conjugados más que para los no conjugados. Los ácidos biliares no conjugados son captados por un mecanismo independiente de sodio mediado por transportadores menos específicos, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs), que están también implicados en la captación de aniones orgánicos, así como de cationes orgánicos de gran tamaño; los cationes orgánicos pequeños son captados por un transportador de cationes orgánicos (OCT1).

Los ácidos biliares captados por los hepatocitos se conjugan antes de secretarse en un proceso que comprende una primera etapa de activación microsómica y la posterior condensación con glicina o taurina. La conjugación no es normalmente una etapa limitante en el metabolismo de los ácidos biliares, pero puede llegar a serlo cuando por patología diversas (por ejemplo, infecciones intestinales) se produce una depleción importante de taurina o glicina. Los ácidos biliares conjugados se secretan a bilis fundamentalmente en un proceso saturable y dependiente de energía, mediado por la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), una proteína situada en el canalículo que muestra un grado de conservación notable durante la evolución de los vertebrados. Algunos ácidos biliares (como el ácido ursodesoxicólico) pueden reabsorberse en los colangiocitos por medio del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT), presentando un reciclaje colangiohepático que explicaría la capacidad de generar un volumen de bilis mayor que el esperado a partir de su capacidad osmótica. El receptor X farnesoide (FXR) juega un papel clave en el control de la captación y secreción de los ácidos biliares, por medio de la inducción de la expresión de BSEP e inhibición de NTCP.

Los ácidos biliares, al igual que otros constituyentes de la bilis, se concentran en la vesícula biliar. Una vez en el intestino se trasforman por la acción de la flora bacteriana, que produce tanto desconju-

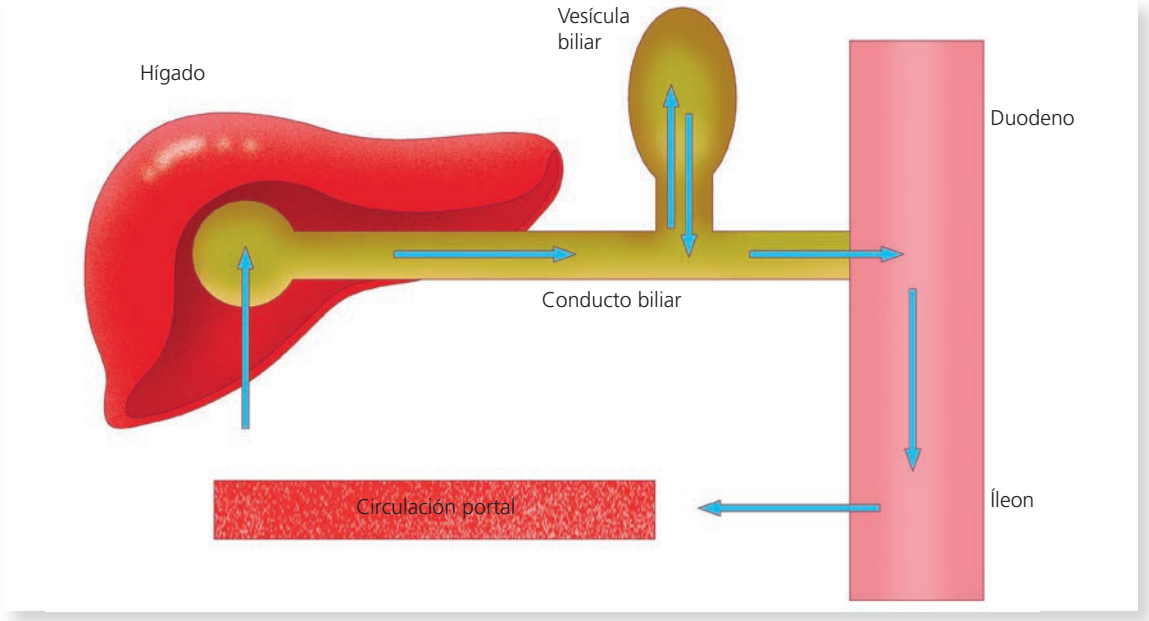


Figura 47.6 Circulación enterohepática de los ácidos biliares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

gaciones como deshidroxilaciones y deshidrogenaciones. Una proporción considerable de los ácidos biliares primarios se reabsorben, una vez liberados los residuos de glicina o taurina, mediante un proceso activo dependiente de ATP en el íleon gracias al transportador ASBT, que se sitúa en la membrana apical de los enterocitos y que tiene una elevada homología con el transportador sinusoidal NTCP. Los ácidos biliares se transfieren desde el transportador ASBT a una proteína intracelular denominada proteína íleal fijadora de ácidos biliares (IBABP/FABP6). Posteriormente difunden a la membrana basolateral, desde donde el transportador de solutos orgánico (OST) permite su salida hacia la circulación portal. En el proceso se dan fenómenos competitivos entre los distintos ácidos biliares, viéndose tanto más favorecida la absorción cuanto mayor es el número de grupos hidroxilo. Al igual que en hígado, el receptor FXR tiene un papel importante en la captación intestinal de ácidos biliares, modulando la expresión de ASBT, IBABP y OST para prevenir la acumulación intracelular de ácidos biliares. Por otro lado, la reabsorción de ácidos biliares también puede darse por mecanismo de difusión pasiva a todo lo largo del intestino. La importancia de una u otra vía depende de factores diversos, como pH intestinal, pK_a de los diversos ácidos biliares o motilidad intestinal.

Los ácidos biliares presentan un reciclaje enterohepático al menos dos veces durante las comidas, varias veces al día. Solamente un 2-5 % del *pool* escapa a la reabsorción intestinal, se pierde en las heces y es reemplazado por una cantidad equivalente sintetizada en el hígado. En la rata se ha calculado que, en un momento determinado, aproximadamente el 85 % de los ácidos biliares circulantes se encuentran en la luz intestinal, frente al 10-12 % presentes en la pared del intestino y el 3-5 % en el hígado.

La circulación enterohepática de los ácidos biliares se altera en situaciones de colestasis, con interrupción de la llegada al intestino, así como en diversos trastornos de origen intestinal (síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad de Crohn, resecciones intestinales, tratamiento con algunos antibióticos). La consecuencia principal es una malabsorción intestinal de lípidos, con esteatorrea y diarrea.

Secreción de fosfolípidos y colesterol

Los fosfolípidos representan alrededor del 80 % de los lípidos biliares. Los fosfolípidos de la dieta son hidrolizados y los que aparecen en bilis se sintetizan en su totalidad en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, secretándose a bilis gracias a la acción de la fosfo-glicoproteína MDR3, que mantiene los fosfolípidos en la cara externa de la bicapa de la membrana canalicular. Tanto la síntesis hepática como la secreción biliar muestran una fuerte dependencia de los ácidos biliares. La interrupción de la circulación enterohepática disminuye la secreción de fosfolípidos, y esta se incrementa de nuevo tras su reinstauración.

Solamente de un 20 a un 30 % del colesterol que se secreta en la bilis procede de la síntesis de novo, y este porcentaje disminuye aún más en situaciones de ayuno. La cantidad de colesterol sintetizado depende de la actividad de la enzima hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), a su vez regulada por la cantidad de colesterol en el compartimento secretor. El resto del colesterol que se secreta corresponde a distintas fuentes: dieta, síntesis intestinal, colesterol biliar reabsorbido y colesterol procedente de diferentes tejidos. En todos los casos es captado por el hígado a partir de diferentes lipoproteínas (quilomicrones, VDL remanentes, LDL y HDL) y en su secreción participan las proteínas hetorodiméricas esterolina 1 y esterolina 2 (ABCG5 y ABCG8). La concentración de colesterol en bilis, tanto en términos absolutos como en relación con los lípidos totales, presenta una amplia variabilidad entre especies, siendo muy reducida en cobaya o conejo, relativamente baja en rata o ratón y muy elevada en diferentes especies de primates, incluyendo el ser humano. Estos últimos son precisamente los únicos en los que tiene lugar la formación espontánea de cálculos de colesterol. Los ácidos biliares se secretan inicialmente al canalículo formando micelas simples, produciéndose una asociación intracanalicular de ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol, para dar lugar a la aparición de las micelas mixtas (figura 47.7).

En condiciones normales existe un equilibrio entre la síntesis y la absorción de colesterol, por una parte, y la degradación y secreción, por otra. De esta forma, se pueden cubrir las necesidades de colesterol en diferentes tejidos sin que exista una acumulación neta. Los ácidos biliares no solamente facilitan la secreción de colesterol, sino que también desempeñan un importante papel en otras etapas de su metabolismo. Contribuyen a su absorción intestinal gracias a la formación de micelas, a la estimulación de la formación de colesterol en las células de la mucosa,y a la formación y transporte linfático de quilomicrones. También existe una participación en la síntesis de colesterol, pues la formación de ácidos biliares se lleva a cabo a partir del colesterol, y los cambios en la concentración de este último regulan su propia síntesis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Efectos intestinales de los ácidos biliares

Los ácidos biliares desempeñan una importante función emulsionando los lípidos de la dieta y formando micelas mixtas con los productos de digestión de los lípidos. Cuando se vierte la bilis al intestino, las micelas mixtas producen una emulsión de la grasa de la dieta, formando gotitas de emulsión de pequeño tamaño e incrementando la superficie sobre la cual pueden actuar las enzimas lipolíticas. Una vez que se produce la degradación de los lípidos por acción de estas últimas, los diferentes productos formados se incorporan a las micelas. Los monoglicéridos, fosfolípidos y lisofosfátidos sitúan sus cadenas hidrófobas en el interior y sus porciones más polares hacia el medio externo, mientras que las moléculas hidrófobas, como el colesterol, los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles, pasan al interior de las micelas.

Las micelas favorecen la absorción posterior de los productos de degradación de los lípidos, difundiendo a lo largo de las microvellosidades intestinales, de forma que los diferentes compuestos pueden penetrar fácilmente a través de las membranas celulares por mecanismos de difusión simple.

PIGMENTOS BILIARES

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina tiene tres orígenes principales. El primero y más importante (alrededor del 80 %) es la destrucción fisiológica de los eritrocitos senescentes. La vida media de estas células varía según las especies, siendo alrededor de 120 días en el hombre y de 50 en la rata. Esta destrucción se lleva a cabo bien por captación del sistema retículo-endotelial en hígado, bazo y médula ósea, o bien por lisis intravascular. En pequeña proporción, la bilirrubina puede también formarse por destrucción prematura de precursores de los eritrocitos en la médula ósea. Por último, existe una tercera fuente no eritrocitaria relacionada con la degradación de hemoproteínas no hemoglobínicas (citocromos, catalasa), en su mayor parte de origen hepático.

Cualquiera que sea el origen, la formación de la bilirrubina comprende dos etapas. La primera es la transformación del grupo hemo (ya sea de la hemoglobina o de otras hemoproteínas) en biliverdina, mediante una reacción catalizada por la hemooxigenasa microsómica (HMO), localizada principalmente en el bazo. La enzima presenta una

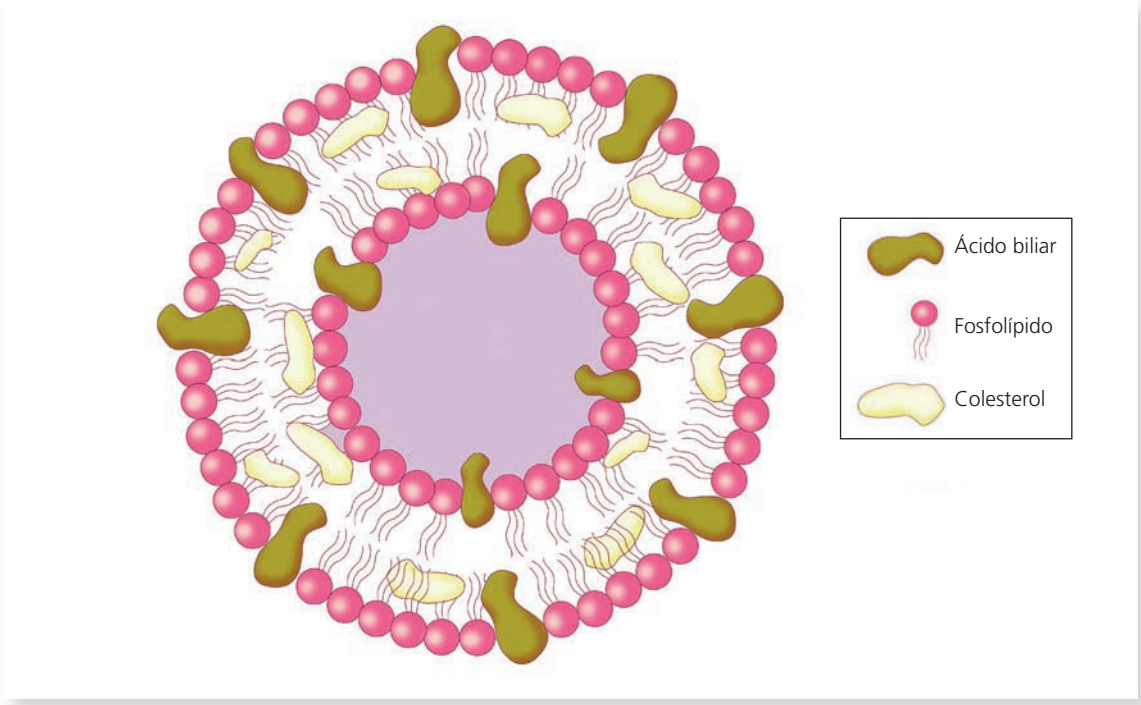


Figura 47.7 Estructura de una micela mixta de ácidos biliares, colesterol y fosfolípidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

inhibición competitiva por diversas metaloporfirinas, que pueden así utilizarse con carácter terapéutico para corregir las hiperbilirrubinemias debidas a hiperproducción del pigmento biliar. La segunda fase en el proceso de síntesis es la reducción de la biliverdina a bilirrubina, mediante una biliverdina reductasa citoplasmática que se encuentra, sobre todo, en bazo, hígado y riñón. La actividad biliverdina reductasa está ausente en aves, reptiles o anfibios, que, por tanto, excretan exclusivamente biliverdina. En peces y mamíferos solo se excreta bilirrubina, a excepción de la nutria y el conejo, en los que la baja actividad biliverdina reductasa hace que se excreten biliverdina y bilirrubina. Estudios recientes apuntan a un posible papel de la biliverdina reductasa en la modulación de la inmunidad innata.

La bilirrubina es insoluble en soluciones acuosas y su transporte plasmático requiere la fijación a moléculas de albúmina (figura 47.8). Diferentes compuestos, como ácidos grasos libres, sulfonamidas o salicilatos, pueden interferir con esta fijación y desplazar la bilirrubina de su unión a la albúmina, aumentando los niveles del pigmento libre en sangre. Dado su carácter liposoluble, la bilirrubina libre es capaz de atravesar las membranas celulares y manifestar toxicidad sobre las neuronas de los núcleos de la base. El fenómeno puede llegar a adquirir relevancia clínica en recién nacidos, dando lugar al desarrollo de encefalopatías.

Se ha demostrado la existencia de una fracción de la bilirrubina plasmática que presenta una unión covalente irreversible a la albúmina. Esta fracción, denominada bilirrubina delta, no se detecta en animales sanos o cuando existe una hiperbilirrubinemia no conjugada, pero puede llegar a suponer una fracción importante de la bilirrubina cuando existen diversas alteraciones hepáticas, como cirrosis hepática o colestasis extrahepáticas.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de captación hepática de la bilirrubina, parece existir una combinación de difusión pasiva, con un transporte activo mediado por transportadores sinusoidales, principalmente diversos polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs). Alguno de dichos transportadores juega un papel importante en la captación de la bilirrubina no conjugada fetal por el trofoblasto placentario, contribuyendo así a su eliminación. La captación hepatocitaria implica la disociación de la molécula de albúmina y la transferencia de la bilirrubina al citoplasma, donde se fija mayoritariamente a la proteína Y o ligandina. Esto evita una difusión del pigmento a compartimentos inespecíficos del hepatocito (como la mitocondria), en los que podría producir efectos tóxicos, y facilita su transferencia al retículo endoplasmático. También se ha descrito que, aun con una importancia menor en situaciones fisiológicas, la bilirrubina podría dirigirse al retículo endoplasmático por una transferencia directa a través de membranas intracelulares. Una vez en este, se produce la esterificación con UDP-azúcares (principalmente ácido glucurónico, UDP-glucosa o UDP-xilosa), dando derivados que pueden excretarse con facilidad a bilis (figura 47.8).

La conjugación de la bilirrubina está catalizada por UDP-glucuronil transferasas. Los conjugados formados son mayoritariamente glucurónidos, aunque su porcentaje varía según las especies. Como resultado del proceso se forman tanto monoconjugados, como diconjugados de bilirrubina. Los monoconjugados predominan en especies como conejo, gallina, ratón o cobaya, mientras que la bilis de rata, gato, perro y hombre contiene predominantemente diconjugados.

Los mono y diconjugados de bilirrubina se secretan en bilis y se incorporan a las micelas mixtas por un proceso dependiente de energía que transporta el pigmento contra gradiente de concentración por medio de la proteína MRP2 (figura 47.8). El sistema de transporte canalicular de la bilirrubina es compartido por diferentes aniones orgánicos, como la bromosulfotaleína o el verde de indocianina, pero no por los ácidos biliares ni por los cationes orgánicos, estos último son transportados por medio de la proteína 1 de múltiple resistencia a drogas 1 (MDR1) (figura 47.4). De hecho, existen mutantes como la oveja Corriedale o la rata TM que presentan defectos de la secreción de la bilirrubina, siendo normal la de ácidos biliares. No obstante, los ácidos biliares pueden modificar la secreción canalicular de la bilirrubina y, aunque con variaciones según las especies, los ácidos biliares estimulan la transferencia del pigmento a los canalículos. El proceso podría ser consecuencia del reclutamiento de un sistema de transporte de bilirrubina a través de microtúbulos. Diversos estudios han puesto de manifiesto que las modificaciones en la actividad glucuronil transferasa inducen cambios paralelos en la máxima secreción biliar de la bilirrubina, lo que indica que la conjugación tendría un papel limitante en la transferencia hepatobiliar del pigmento.

La bilirrubina conjugada no se absorbe en el intestino o vesícula biliar. Las bacterias del intestino grueso degradan los conjugados a una serie de tetrapirroles, conocidos colectivamente como urobilinógenos. Las heces normales contienen una mezcla de urobilinógenos y sus productos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

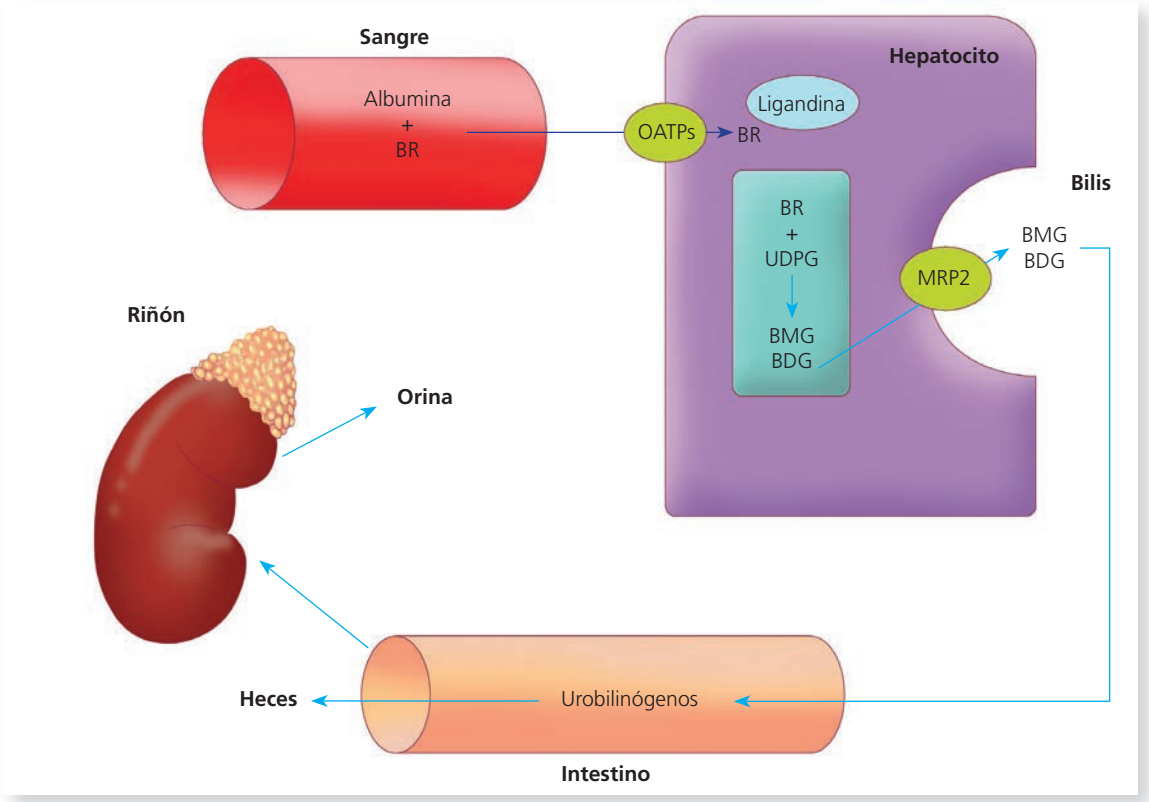


Figura 47.8 Metabolismo de la bilirrubina. BR: bilirrubina; BMG: bilrrubina monoconjugada; BDG: bilirrubina diconjugada.

de oxidación (urobilinas). Aunque los urobilinógenos pueden presentar circulación enterohepática, solo una pequeña fracción se reabsorbe en el intestino y, de esta, la mayor parte vuelve a reexcretarse en bilis. El resto (en torno a un 10 %) llega a la circulación sistémica y se excreta en orina (figura 47.8). Este urobilinógeno urinario aumenta en trastornos hemolíticos y en enfermedades hepatocelulares.

Hiperbilirrubinemias

El término hiperbilirrubinemia se refiere a un incremento en los niveles de bilirrubina en sangre, como consecuencia de patologías diversas. No debe confundirse con el término ictericia, utilizado en clínica para referirse a una coloración amarillenta de piel y mucosas, a consecuencia del incremento de los niveles de bilirrubina en sangre. La hiperbilirrubinemia ligera o moderada puede ser beneficiosa para el organismo, pues la bilirrubina es una molécula con propiedades antioxidantes, habiéndose demostrado su efecto protector sobre la aterogénesis y la carcinogénesis en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, a concentraciones elevadas resulta tóxica y es capaz de inhibir la síntesis de ADN, desacoplar la fosforilación oxidativa e inhibir la actividad ATPasa de las mitocondrias cerebrales.

La hiperbilirrubinemia puede ser de dos tipos: hiperbilirrubinemia no conjugada o hiperbilirrubinemia conjugada. La primera se caracteriza por un incremento en los niveles de bilirrubina no conjugada en sangre y es consecuencia de una mayor producción del pigmento (por hemolisis o por eritropoyesis ineficaz, presente en enfermedades como anemia perniciosa o talasemia) o de una disminución del aclaramiento hepático. En este último grupo se incluyen una serie de enfermedades hereditarias caracterizadas por una reducción de la actividad glucuronil transferasa (síndrome de Gilbert o síndromes de Crigler Najjar I y II). Existen mutantes

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

animales, como la rata Gunn o la oveja Corriedale, que también presentan alteraciones en la actividad glucuronil transferasa.

La hiperbilirrubinemia conjugada puede aparecer como consecuencia de enfermedades del hígado (cirrosis, hepatitis o colestasis). Se encuentra también en enfermedades caracterizadas por defectos específicos del metabolismo de la bilirrubina. Un ejemplo es el síndrome de Dubin Johnson, en el que existe una alteración en la secreción canalicular de la bilirrubina y de diferentes aniones orgánicos debido a una mutación de la proteína MRP2. Mutaciones similares se han descrito en la rata Eisai hiperbilirrubinémica (EHBR) y en la rata Groninger Yellow.

VESÍCULA BILIAR

Formación de la bilis vesicular

A medida que se va formando, la bilis hepática se dirige, en las especies que la poseen, a la vesícula biliar. Durante los periodos interdigestivos, el esfínter de Oddi se encuentra contraído y la vesícula almacena y concentra la bilis (figura 47.6). Durante el periodo digestivo, el esfínter de Oddi se relaja y contrae fásicamente, y la vesícula biliar y el conducto cístico se contraen y vierten la bilis al duodeno.

La bilis almacenada en la vesícula biliar durante los periodos interdigestivos se concentra por absorción de sodio, cloruro, bicarbonato y agua. La cuantía de esta concentración varía según el tiempo de almacenamiento de la bilis en la vesícula, siendo mínima en rumiantes y mayor en carnívoros.

El proceso primario para la función concentradora de la vesícula es la absorción activa de sodio hacia el interior de los espacios intercelulares laterales, facilitada por la actividad de la ATPasa Na^+-K^+ situada en la membrana basolateral de las células de la mucosa. El bombeo activo de sodio se acompaña de cloruro y bicarbonato, que también se transportan al espacio intercelular. Al parecer, la bomba de sodio determina una alta concentración iónica cerca del extremo apical del espacio intercelular, cuyo contenido se hace hipertónico. En consecuencia, se facilita la penetración osmótica de agua hasta el espacio intercelular y el líquido se va haciendo menos hipertónico a medida que progresa hasta la membrana basal. En esta última, el líquido es de nuevo isotónico y agua y electrolitos se transfieren al torrente sanguíneo. Este mecanismo de absorción es similar al que está presente en el intestino y otros tejidos epiteliales y se denomina mecanismo del gradiente permanente o sostenido.

Vaciamiento vesicular

El vaciamiento vesicular durante el periodo digestivo se debe a contracciones intermitentes de la pared de la vesícula biliar, que fuerzan la bilis a través del esfínter de Oddi parcialmente relajado.

El estímulo de mayor importancia para el vaciamiento vesicular es la hormona colescistoquinina (CCK). La hormona se libera a sangre desde la mucosa dudoenal debido, fundamentalmente, a la presencia de lípidos en el duodeno y actúa estimulando la contracción de las células musculares lisas de la vesícula y relajando las del esfínter de Oddi. El efecto sobre el esfínter se incrementa gracias a reflejos inhibidores neurogénicos o miogénicos que se originan en la pared de la vesícula en contracción, determinando la transmisión de ondas peristálticas hacia el colédoco. Por último, también las ondas peristálticas intestinales contribuyen a la relajación del esfinter de Oddi.

Las sustancias que, al igual que la colecistoquinina, estimulan la contracción y vaciamiento de la vesícula biliar se denominan colagogos o colecistagogos. Entre ellas se encuentra el decapéptido ceruleína, aislado de la piel de la rana.

Litiasis biliar

La absorción vesicular de agua y electrolitos determina una concentración de los restantes componentes de la bilis (ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos, pigmentos biliares o calcio). Aunque el colesterol es casi insoluble en soluciones acuosas, la concentración simultánea de los otros lípidos biliares y su asociación en micelas mixtas determina que la solubilidad del primero se mantenga. No obstante, la capacidad para la incorporación micelar del colesterol es limitada y depende de la cantidad relativa de ácidos biliares y fosfolípidos en la bilis (figura 47.9). Para que el colesterol se mantenga en solución, las proporciones relativas de los tres elementos han de situarse dentro de unos límites precisos, lo que permite definir una zona de solubilidad micelar. Por fuera de dicha zona, la bilis está sobresaturada de colesterol y este puede precipitar, dando lugar a la formación de cálculos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

biliares. Cuando existe una secreción inadecuada de ácidos biliares y fosfolípidos (colestasis, malabsorción intestinal) o una secreción excesiva de colesterol hacia la bilis (obesidad, hipertrigliceridemia, determinados fármacos), se produce dicha sobresaturación de colesterol en la bilis. También es posible la aparición de cálculos cuando se dan procesos inflamatorios de la pared de la vesícula biliar, con una absorción excesiva de agua o ácidos biliares y formación de cristales de colesterol.

Los cálculos pueden no ser solo de colesterol, sino también de pigmentos biliares (cálculos pigmentarios). Estos se forman cuando hay un exceso de bilirrubina no conjugada, que precipita formando complejos poliméricos. Se trata de cálculos de color negro que no contienen colesterol. También pueden aparecer cálculos pigmentarios marrones formados por bilirrubinato cálcico, colesterol y otras sales cálcicas.

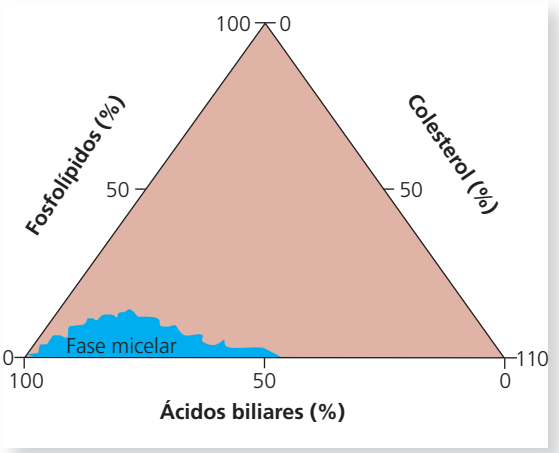


Figura 47.9 Representación de la composición lipídica de la bilis según coordenadas triangulares.

BIBLIOGRAFÍA

- Arias, I.; Wolkoff, A.; Boyer, J.; Shafriz, D.; Fausto, N.; Alter, H. y Cohen, D. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 2009, Wiley, Nueva York.
- Boyer, J.L. "Bile formation and secretion". *Comparative Physiology*. 3:1035-178, 2013.
- Esteller, A. "Physiology of bile secretion". *World Journal of Gastroenterology*. 14:5641-5649, 2008.
- Martínez Agustín, O. y Sánchez de Medina, F. "Intestinal bile acid physiology and pathophysiology". *World Journal of Gastroenterology*. 14:5630-5640, 2008.
- Reshetnyak, V. I. "Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation". *World Journal of Gastroenterology*. 19:7341-7360, 2013.
- Sticova, E. y Jirsa, M. "New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications". *World Journal of Gastroenterology*. 19:6398-6407, 2013.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 48

Fisiología digestiva de los rumiantes

María Pilar Arruebo Loshuertos

Contenidos:

- **Estructura del estómago de los rumiantes.**
- **Características del estómago del animal prerrumiante: desarrollo, funcionamiento de la gotera esofágica y su regulación.**
- **Función mecánica del estómago de los rumiantes: motilidad del retículo-rumen, estratificación del alimento en el retículo-rumen, motilidad del omaso, regulación de la motilidad de los preestómagos, rumia y su regulación, eructación y su regulación, motilidad del abomaso y del duodeno, regulación de la motilidad de la unión gastroduodenal.**
- **Digestión fermentativa: microorganismos del retículo-rumen, sustratos y productos de la digestión fermentativa.**
- **Perspectivas de estudio para el control y optimización de las fermentaciones del retículo-rumen.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los animales rumiantes se incluyen en la subclase de los ungulados (mamíferos con pezuñas), orden *Artyodactila* (dedos pares) y suborden *Ruminantia*. La palabra rumiante procede del término latino *ruminare*, que significa masticar de nuevo. En función de los tipos de alimentación, pueden clasificarse en tres grupos, que presentan entre sí diferencias morfo-fisiológicas resultantes de tendencias evolutivas:

1) Los llamados **selectores de concentrados** son especies que evolucionaron de forma precoz, anteriormente al desarrollo de las gramíneas. Para su alimentación, seleccionan vegetales ricos en sustancias fácilmente digestibles como el almidón, proteínas vegetales, grasas, etc. (es decir, concentrados). Estos animales poseen una capacidad muy limitada para digerir las paredes celulares ricas en celulosa. Ejemplos típicos son los corzos, algunos cérvidos y las jirafas.

2) El segundo grupo está constituido por aquellos rumiantes que evolucionaron más tarde y que pueden denominarse como **consumidores de gramíneas y forrajes**. Su principal fuente de alimentación la constituyen las gramíneas y vegetales de tipo fibroso (ricos en celulosa), aprovechando en menor grado los alimentos más digestibles del tipo de los concentrados. En este grupo se incluyen el ganado vacuno y el ganado ovino.

3) Por último, existe un tercer grupo constituido por los rumiantes **de tipo intermedio o mixto**, que pueden adaptarse a uno u otro extremo. En este grupo está incluida la cabra doméstica, que muestra mayor preferencia para la ingestión y aprovechamiento del contenido celular de las plantas, pero presenta también una capacidad importante para digerir la celulosa.

En este capítulo nos interesa destacar tres especies domésticas y de interés productivo: *Bos taurus* (ganado vacuno doméstico), *Ovis aries* (oveja doméstica) y *Capra hircus hircus* (cabra doméstica). Estos rumiantes domésticos han desempeñado un importante papel para la alimentación humana y otros fines desde hace siglos. Los descubrimientos arqueológicos demuestran que las ovejas fueron domesticadas hace al menos 11.000 años, las cabras, unos 9.000 años y el ganado vacuno hace alrededor de 8.500 años. En el mundo moderno, el hombre sigue dependiendo de un modo importante de los rumiantes para obtener alimentos y diversas materias primas para la industria. Lo más característico de estos animales es el desarrollo de su estómago, que permite una intensa fermentación microbiana "pregástrica" o "preácida", gracias a la cual pueden digerir y utilizar los diversos componentes de las paredes celulares de los vegetales, que constituyen su principal fuente de alimentación. No obstante, todas las partes de su tracto gastrointestinal muestran un cierto grado de adaptación y especialización.

ESTRUCTURA DEL ESTÓMAGO DE LOS RUMIANTES

Para poder comprender la compleja funcionalidad del estómago de los rumiantes es necesario realizar una breve descripción anatómica de cada uno de los compartimientos y de sus interrelaciones.

El estómago de los rumiantes es muy voluminoso y ocupa las tres cuartas partes de la cavidad abdominal. Es pluricavitario y está dividido en cuatro compartimientos: retículo, rumen, omaso y abomaso. Los tres primeros se denominan en su conjunto preestómagos o proventrículos y están cubiertos internamente por un epitelio escamoso estratificado aglandular, que por lo tanto no segrega mucus ni jugos gástricos. El cuarto compartimiento, o abomaso, es la parte glandular, similar al estómago simple de los monogástricos (figura 48.1).

El retículo está situado en la parte anterior, en contacto con el diafragma, y está separado del rumen por el pliegue retículo-ruminal, formando con el mismo una unidad funcional, dado que ambas estructuras están comunicadas internamente por la parte superior. El epitelio del retículo forma pliegues que dan lugar a unas celdillas con cuatro, cinco o seis lados, cada una dispuestas a modo de red (de ahí su denominación), en cuyo fondo aparecen pequeñas papilas puntiagudas y cornificadas.

El rumen es el compartimiento más voluminoso, en contacto con la pared abdominal izquierda. Se halla dividido en varios sacos, gracias a la existencia de pilares musculares que se proyectan hacia la luz del órgano y que se corresponden externamente con surcos. Los surcos longitudinales derecho e izquierdo dividen al rumen en un saco dorsal y otro saco ventral. El surco craneal, separa el saco ventral del saco craneal. Por último, los surcos coronarios dorsal y ventral, junto con el surco caudal o posterior, delimitan los sacos ciego dorsal y ciego ventral. El epitelio del rumen está formado por papilas en forma de lengüeta, a modo de proyecciones digitiformes visibles a simple vista y cornificadas, cuya misión es incrementar la superficie de absorción. El tamaño y forma de estas papilas es muy variable y depende fundamentalmente del tipo de dieta que ingiere el animal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

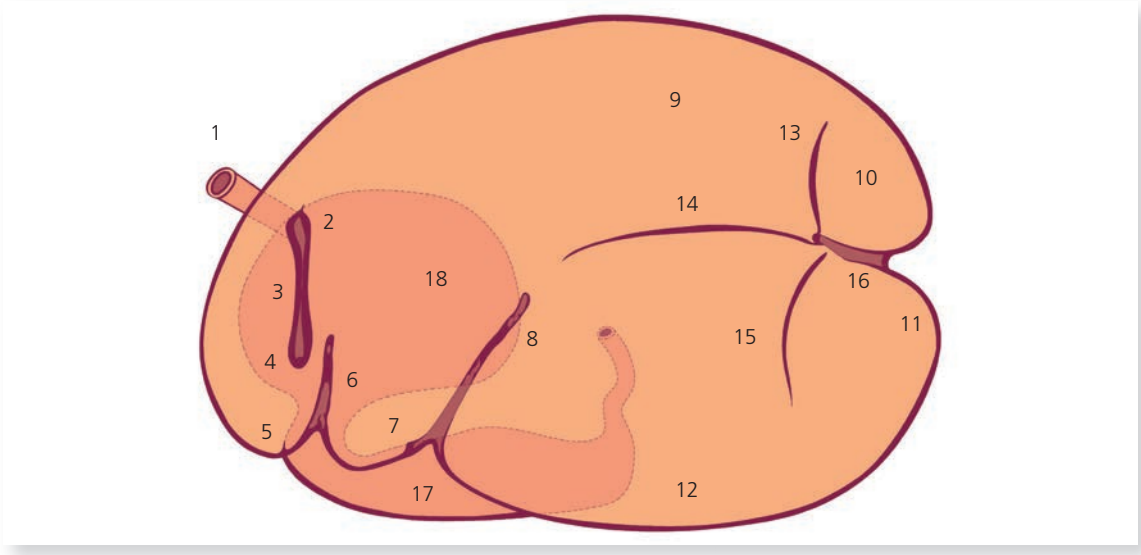


Figura 48.1 Esquema del estómago bovino, visto por el lado izquierdo. **1)** Esófago. **2)** Orificio del cardias. **3)** Gotera esofágica. **4)** Orificio retículo-omasal. **5)** Retículo. **6)** Pliegue retículo-ruminal. **7)** Saco craneal del rumen. **8)** Pilar craneal. **9)** Saco dorsal del rumen. **10)** Saco ciego dorsal. **11)** Saco ciego ventral. **12)** Saco ventral del rumen. **13)** Surco coronario dorsal. **14)** Surco longitudinal. **15)** Surco coronario ventral. **16)** Pilar caudal. **17)** Abomaso. **18)** Omaso. En naranja más oscuro se representa el omaso y una parte del abomaso, situados en la parte derecha.

El omaso está situado en la parte derecha. Tiene forma esférica y está conectado al retículo por el orificio retículo-omasal y al abomaso por el orificio omaso-abomasal. Presenta dos partes claramente diferenciadas: el cuerpo y el canal omasal. El interior del cuerpo del omaso está parcialmente ocupado por un número variable de hojas o láminas con pequeñas papilas cornificadas, que tienen el extremo convexo adherido a la pared del órgano por su curvatura mayor y el borde cóncavo dirigido hacia la luz. Entre dichas láminas se encuentran cantidades variables de ingesta finamente molturada. En la curvatura menor del omaso se sitúa el canal omasal, que parte del orificio retículo-omasal para finalizar en la abertura omaso-abomasal. Esta estructura permite que los sólidos finamente molturados y los líquidos pasen del retículo al abomaso.

El abomaso, también a la derecha y en la parte inferior, tiene forma de saco alargado, con un extremo ciego, denominado fundus, y un extremo pilórico, de menor tamaño, que desemboca a través del píloro en el duodeno. El interior del abomaso posee en la región fúndica un revestimiento constituido por una verdadera mucosa de tipo glandular que, a su vez, está dispuesta formando varios pliegues para incrementar su superficie. Su región pilórica es mucho más estrecha y tiene menor proporción de células glandulares que la anterior.

Desde un punto de vista histológico, la pared de todas las estructuras descritas posee, tras el revestimiento epitelial, una lámina propia, una túnica submucosa (donde se aloja el plexo submucoso), dos capas de tejido muscular (entre las que se sitúa el plexo mientérico) y una túnica serosa.

La inervación extrínseca del estómago de los rumiantes se produce principalmente a partir del nervio vago, que en la cavidad abdominal se encuentra dividido en un tronco vagal dorsal y un tronco vagal ventral, proporcionando ramas para el rumen, retículo, omaso y abomaso. La inervación simpática es de mucha menor importancia funcional y procede del nervio esplácnico y ramas celíacas que posteriormente hacen sinapsis en el plexo celíaco.

En cuanto a la vascularización, las arterias que aportan sangre al estómago de los rumiantes proceden de la arteria celíaca y la sangre venosa es recogida por la vena esplénica y la gastroduodenal, que abocan a la vena porta.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTÓMAGO DEL ANIMAL PRERRUMIANTE

Desarrollo

Los estudios embriológicos muestran que las cuatro partes del estómago de los rumiantes tienen origen gástrico. Al nacimiento, el tamaño del conjunto de los preestómagos es algo menor que el tamaño del abomaso. Sin embargo, en el animal

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

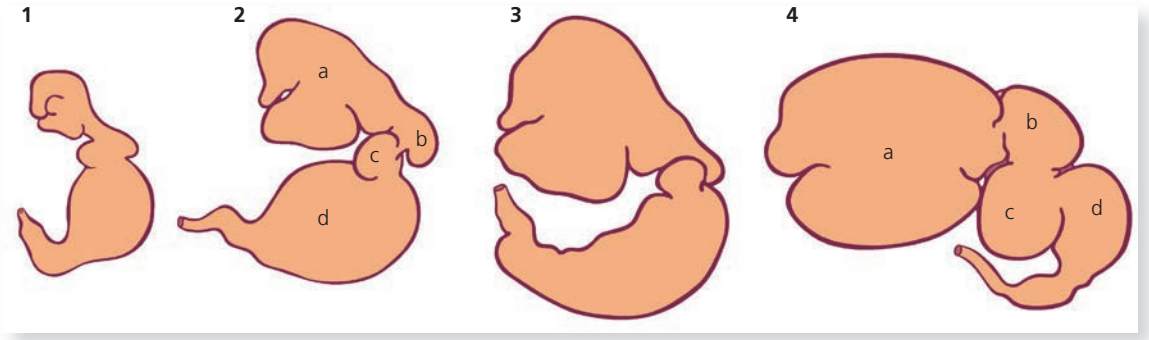


Figura 48.2 Tamaños relativos de los compartimientos del estómago bovino a diferentes edades. **1)** Tres días de edad. **2)** Cuatro semanas de edad. **3)** Tres meses de edad. **4)** Individuo adulto: a) rumen; b) retículo; c) omaso; d) abomaso.

adulto, los preestómagos constituyen aproximadamente un 90 % del volumen total. El crecimiento de los preestómagos se produce tras el nacimiento de una forma bastante rápida, sobre todo si el animal accede pronto a una alimentación sólida (figura 48.2). El desarrollo de los preestómagos suele dividirse en tres periodos:

1) Periodo entre el nacimiento y las tres semanas de vida. En este espacio de tiempo el animal puede considerarse un «no rumiante», dado que depende de una alimentación exclusivamente láctea. Durante esta fase, la absorción de glucosa en el intestino es muy eficaz y se alcanzan los valores de glucemia más elevados. El metabolismo de los glúcidos sigue el típico patrón de los no rumiantes.
2) Periodo entre las tres y las ocho semanas de vida. Es un periodo de transición en el que se produce un desarrollo gradual de los preestómagos, al comenzar a ingerir pequeñas cantidades de alimentos sólidos. Los valores de glucemia disminuyen y, por el contrario, la concentración plasmática de ácidos grasos volátiles aumenta hasta alcanzar los niveles del animal adulto.
3) Periodo a partir de las ocho semanas. Se alcanzan ya prácticamente las proporciones típicas del rumiante adulto. No obstante, ha podido comprobarse que con una alimentación exclusivamente láctea los preestómagos continúan siendo rudimentarios hasta las 14 o 15 semanas de vida e incluso más.

El desarrollo del epitelio de los preestómagos se realiza de forma paralela, de tal forma que en el momento del nacimiento prácticamente no existen papilas y estas se van desarrollando en respuesta a la alimentación sólida. La exposición del epitelio a los ácidos grasos volátiles estimula el desarrollo de las papilas. Estos se producen en gran cantidad cuando el animal ingiere dietas muy digestibles del tipo de los concentrados. Por otra parte, parece ser que las dietas con alto contenido en forrajes favorecen el correcto desarrollo muscular de los preestómagos.

Desde un punto de vista microbiológico, al nacimiento los preestómagos se encuentran en condiciones de esterilidad. No obstante, pronto serán colonizados por la flora y fauna simbiótica, que resultará imprescindible para los procesos de digestión fermentativa pregástrica, determinantes de toda su fisiología digestiva. Esta colonización se ve enormemente favorecida por el contacto con otros animales y por el hábito de comportamiento consistente en lamer y mordisquear, con el que nace el animal rumiante.

Funcionamiento de la gotera esofágica o surco reticular y su regulación

La gotera esofágica o surco reticular es una invaginación, a modo de canal, que atraviesa la pared del retículo, extendiéndose desde la desembocadura del esófago (cardias) hasta el orificio retículo-omasal. Cuando es estimulada, sus músculos se contraen haciendo que los dos labios contacten y se cierren, formando un tubo casi perfecto que une el cardias con el canal omasal. El funcionamiento de esta estructura resulta de gran interés en el animal lactante, para permitir que el calostro y la leche pasen directamente al canal omasal y de allí hacia el abomaso, sin caer en el retículo-rumen donde darían lugar a fermentaciones no deseadas.

La existencia de este potente reflejo de cierre del surco reticular permitirá que las inmunoglo-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

bulinas del calostro sean transferidas al duodeno, donde serán rápidamente absorbidas por la mucosa entérica, que, de una manera transitoria, es muy permeable. Además, la mucosa abomasal del rumiante recién nacido se encuentra prácticamente desprovista de células parietales y, por ello, dichas inmunoglobulinas no son degradadas por las enzimas proteolíticas (pepsina). Entre las 12 y 24 primeras horas de vida se producirá una proliferación explosiva de estas células, por estímulos tróficos. Si el animal rumiante no logra ingerir el calostro en sus primeras horas de vida, no desarrollará la inmunidad pasiva necesaria para combatir los microorganismos patógenos que pueden acceder a su tracto gastrointestinal.

El funcionamiento de la gotera esofágica supone un mecanismo primario y prácticamente exclusivo de los animales lactantes. Su actividad disminuye notablemente tras el destete y conforme avanza la edad del animal. No obstante, todavía podría ser funcional en determinadas condiciones en el animal adulto. Así, se ha observado que este reflejo puede desencadenarse por la hormona antidiurética (ADH) que se segrega por la hipófisis posterior en respuesta a la deshidratación o al incremento de la osmolalidad del plasma. En estas condiciones, resulta posible que cuando el animal beba, se produzca un *bypass* de agua a través del retículo-rumen y esta vaya directamente hasta el lugar de mayor absorción de agua, que es el intestino delgado. El desencadenamiento de este reflejo puede producirse por estímulos centrales o periféricos (figura 48.3).

El hecho de succionar, así como los estímulos que se producen por la visualización del biberón o de los preparativos de la comida desencadenan el inicio de este reflejo. No parecen actuar ni la típica postura que mantienen los animales durante la lactación ni la temperatura de la leche. Por otra parte, existen receptores en la faringe que pueden responder a determinadas sustancias como glucosa, sustancias proteicas y elementos minerales como el sodio (en bóvidos) y cobre (en óvidos), así como a una estimulación mecánica. Dichos estímulos son transmitidos mayoritariamente por vía del trigémino (V par craneal) hacia un centro bulbar. Las fibras eferentes son vagales (X par craneal) y actúan estimulando los labios de la gotera e inhibiendo la motilidad de los preestómagos. Recientemente se ha demostrado que se produce también una liberación de polipéptido intestinal vasoactivo para que se provoque la apertura del orificio retículo-omasal, que comienza a actuar como esfínter cuando se inicia la alimentación sólida.

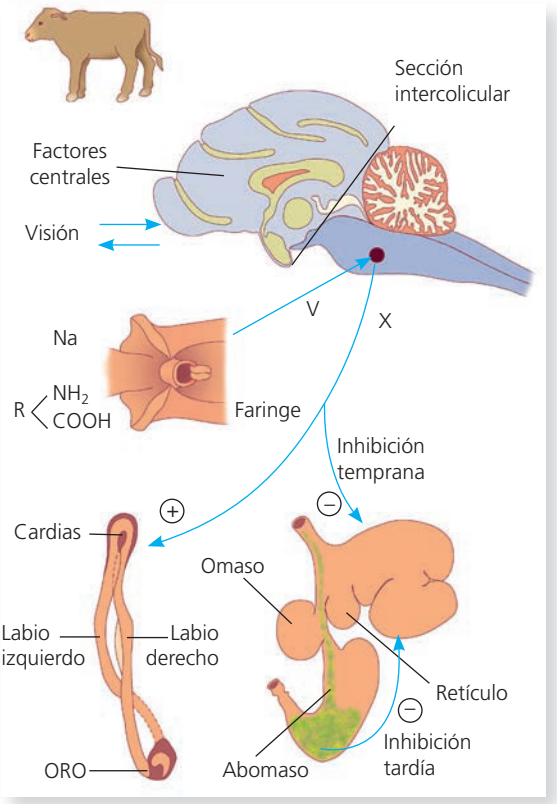


Figura 48.3 Regulación del reflejo de cierre de la gotera esofágica. El esquema representa la influencia de la visión y de otros factores centrales en la inducción del reflejo, así como los receptores faríngeos, con la vía aferente (V par craneal) que alcanza el centro bulbar. La vía eferente (X par craneal), conduce señales estimulantes hacia la gotera esofágica e inhibitorias hacia el orificio retículo-omasal (ORO) y los preestómagos. También se representa la inhibición tardía de la actividad de los preestómagos originada por la distensión abomasal moderada, inducida por la coagulación de la leche (reflejo vago-vagal).

Cuando la leche llega al abomaso se coagula y origina una distensión de este órgano, que provoca una inhibición del reflejo de contracción de la gotera esofágica y refuerza la inhibición de la motilidad de los preestómagos de forma tardía. Asimismo, la liberación de adrenalina, que actúa relajando la musculatura de la gotera, también inhibe el reflejo. Las manipulaciones de este reflejo tanto para estimularlo (mostrar el biberón, administrar sales de cobre o sodio), como para inhibirlo (administración de adrenalina o aplicación de un anestésico local a nivel de la cavidad bucal) pueden resultar de interés para la administración oral de medicamentos, según interese que pasen directamente al intestino o que actúen en el retículo-rumen, respectivamente.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FUNCIÓN MECÁNICA DEL ESTÓMAGO DE LOS RUMIANTES

Motilidad del retículo-rumen

En los preestómagos, se producen secuencias coordinadas de acontecimientos motores que son imprescindibles para la correcta mezcla y propulsión del contenido alimenticio, para el mecanismo de la rumia y para la expulsión de gran cantidad de gases procedentes de las fermentaciones microbianas a través del mecanismo del eructo. Dichos fenómenos de motilidad tienen su base en la actividad eléctrica de las células musculares lisas de su pared. Los pilares musculares, así como el pliegue retículo-ruminal presentan fenómenos de motilidad propia que se suman a los acontecimientos motores que se producen en las paredes de estos preestómagos. Durante los fenómenos contráctiles experimentan enormes cambios de posición, de tal manera que se distorsiona totalmente la morfología del retículo-rumen y llegan a establecerse auténticas compartimentaciones funcionales entre las diferentes estructuras. Todo ello presenta una importancia fundamental, porque condicionará los movimientos del alimento en su interior. De hecho, en el retículo-rumen se han descrito dos tipos de ciclos de contracciones: A) contracciones primarias o de mezcla y B) contracciones secundarias o eructativas (figura 48.4).

A) Contracciones primarias o de mezcla: se producen de forma cíclica, con una frecuencia aproximada de una vez por minuto en periodo de reposo alimentario. En periodo de ingestión, la frecuencia aumenta. Se inician con una contracción bifásica del retículo, que en el caso de los bóvidos supone una doble contracción. En la primera fase de contracción reticular, la luz del órgano se reduce a la mitad de su tamaño en estado de relajación, mientras que en la segunda fase, la contracción es mucho más potente y prácticamente llega a obliterarse la luz del retículo. La onda de contracción se propaga luego en sentido caudal y se produce una secuencia de contracciones en el rumen, comenzando por el saco craneal. A continuación se contrae todo el saco dorsal en sentido cráneo-caudal y el saco ciego dorsal. Posteriormente se produce una contracción en el mismo sentido del saco ventral, para finalmente contraerse el saco ciego ventral. Este ciclo primario de contracciones sirve fundamentalmente para mezclar la ingesta y contribuye a la separación o estratificación de los contenidos del retículo-rumen, como se detallará posteriormente.

B) Contracciones secundarias o eructativas: se producen tras el ciclo primario, pero no en todos los

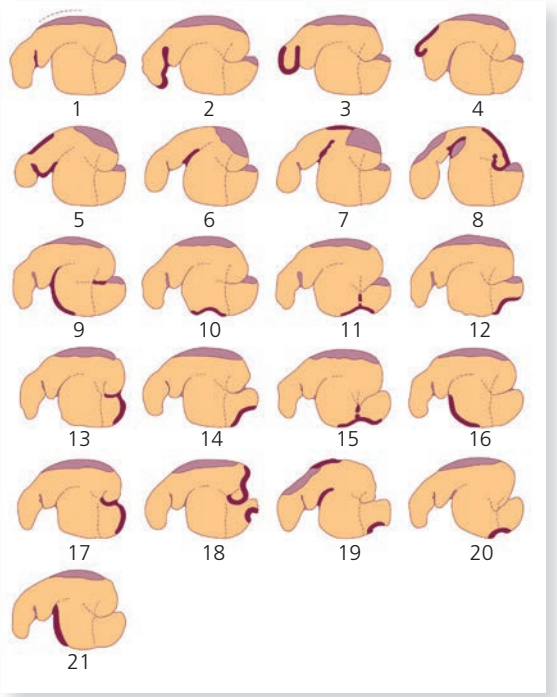


Figura 48.4 Secuencia de contracciones en el retículo-rumen en la oveja. Los esquemas 1-16 representan los acontecimientos producidos en el ciclo de contracciones primarias, mientras que los numerados del 17-21 representan el ciclo de contracciones secundarias. En líneas más gruesas están representadas las regiones concretas que se contraen de manera activa. **1:** Estado de reposo. **2:** Inicio de la secuencia primaria con elevación del pliegue retículo-ruminal. **3:** Primera fase de la contracción reticular. **4:** Segunda fase de la contracción reticular, junto con relajación del saco craneal. **5-7:** Contracción del saco craneal seguida de contracción del pilar craneal y saco dorsal. **8:** Contracción del saco ciego dorsal y pilar caudal. **9:** Contracción del pilar longitudinal y parte anterior del saco ventral del rumen. **10-13:** Onda de contracción en sentido caudal del saco ventral hasta alcanzar el saco ciego ventral. **14-16:** Migración de la contracción en sentido craneal, cuando no se produce una contracción secundaria. **17:** Inicio de la contracción secundaria del rumen, con contracción del saco ciego ventral y pilar caudal. **18:** Contracción del pilar caudal y saco ciego dorsal, que empuja hacia delante la cúpula de gas y comienzo de la contracción en la parte posterior del saco ciego ventral que avanzará luego cranealmente. **19:** La contracción avanza rápidamente hacia delante a través del saco dorsal del rumen y afecta también al pilar craneal. En este punto se produce con frecuencia la eructación. **20-21:** migración de la contracción del saco ventral en sentido craneal. De esta manera, con la contracción de la parte anterior del saco ventral, finaliza el ciclo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

casos, sino aproximadamente tras el 50 % de dichos ciclos, preferentemente cuando el volumen de gases producidos en las fermentaciones es importante. En ellas no participa el retículo. Se inician con una contracción del saco ciego ventral, que pasa al saco ciego dorsal y se propaga en sentido caudo-cefálico a todo el saco dorsal. Esta contracción va seguida de otra en el mismo sentido del saco ventral, iniciada en el saco ciego ventral. Con las contracciones secundarias, se facilita el desplazamiento del gas producido en las fermentaciones microbianas (fundamentalmente CO_2 y metano) hacia el cardias, para que pueda ser eliminado, previniéndose de esta manera la excesiva distensión del rumen.

Estratificación del alimento en el retículo-rumen

El alimento contenido en el retículo-rumen se estratifica en función de su peso específico y del patrón de motilidad descrito para estas estructuras. Dicha estratificación va a condicionar los movimientos del material alimenticio y su paso a los tramos posteriores. De esta manera se puede hablar de la existencia de distintas zonas en el retículo-rumen (figura 48.5):

1) Cúpula de gas: en la parte más dorsal del rumen que, como su nombre indica, está ocupada por gases.
2) Zona sólida: constituida por partículas de forraje de tamaño grande. Dicha zona se encuentra en flotación debido a que existen cantidades importantes de gas atrapado entre las partículas y dentro de las mismas. Dicho gas procede en parte de las fermentaciones que realizan los distintos microorganismos, que a su vez se adhieren a las plantas.
3) Zona semilíquida (de *slurry*): es una zona intermedia no muy bien delimitada, con una consistencia en constante transición entre la fase sólida y líquida.
4) Zona líquida: se sitúa en la parte inferior del rumen y tiene consistencia acuosa.

Estas cuatro zonas principales están creadas simplemente por los distintos pesos específicos de sus contenidos. Pero existen dos zonas adicionales desde el punto de vista funcional, que se originan a causa de los patrones de motilidad descritos para el retículo-rumen, que son:

5) Zona de eyección: ocupa la parte superior del retículo y saco craneal.
6) Zona de escape potencial: se sitúa más ventralmente, en estas mismas estructuras.

Los movimientos del alimento en el interior del retículo-rumen y su paso hacia los tramos posteriores dependen, en gran medida, de los procesos motores de los preestómagos (figura 48.6). De esta manera, cuando el animal rumiante ingiere los forrajes, las partículas solo son parcialmente trituradas por la masticación inicial e insalivadas, y llegan al retículo a modo de bolo constituido por fibras de bastante longitud (entre 1 y 2 cm). Dicho bolo tiene un peso específico funcional inferior a uno a causa del gas retenido dentro de los tallos y entre las partículas, y por ello flota en la zona de eyección.

Cuando se produce la primera fase de la contracción reticular, y a causa de la presión ejercida por las paredes del retículo, el bolo pasa hacia la zona sólida del saco dorsal. En el saco dorsal, las bacterias se

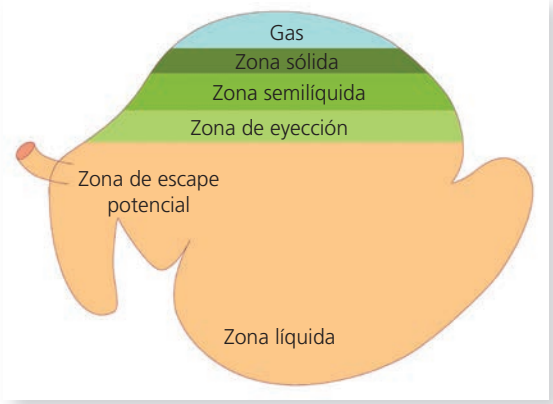


Figura 48. 5 Estratificación de los contenidos del retículo-rumen en distintas zonas. Dichas zonas están creadas por el distinto peso específico funcional de las partículas y por los patrones motores de los preestómagos.

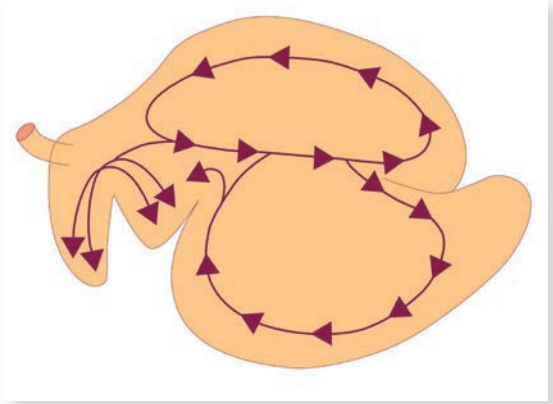


Figura 48.6 Movimientos del alimento en el retículo-rumen, como resultado de los patrones motores de los preestómagos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

adhieren a las partículas de los forrajes y comienzan los procesos de fermentación, que conllevan la producción de gases, que a su vez ayudan a mantener bajo el peso específico de las partículas.

Los procesos de motilidad descritos para el saco dorsal sirven para ir mezclando la ingesta de la zona sólida en movimientos circulares que se producen en el sentido contrario al de las agujas del reloj. Conforme avanza la mezcla, las partículas se van rompiendo, debido a la destrucción de los carbohidratos de las plantas por los procesos fermentativos. A medida que avanza la fermentación, el tamaño de las partículas se reduce y el aire atrapado entre las mismas se libera. Gradualmente se reducen las tasas de fermentación y la formación de gas y el peso específico de las partículas va aumentando. Llega un momento en que dichas partículas tienden a hundirse y separarse hacia la zona de *slurry*, donde continúan los procesos fermentativos y la reducción del tamaño de las partículas, hasta que se hunden hacia la zona líquida del saco ventral.

En el saco ventral, el patrón de motilidad crea un movimiento de la ingesta en el sentido de las agujas del reloj y esta se dirige hacia el pilar craneal del rumen. El material, que tiene todavía bajo peso específico funcional, tiende a permanecer en la zona de *slurry,* y permanece todavía en el saco ventral. El material más denso, al traspasar el pilar craneal, tiende a caer al fondo del saco craneal, en la zona de escape potencial. Durante las contracciones del saco craneal, el material denso pasa a la parte inferior del retículo, con un tamaño máximo de partícula de unos 2 mm en los óvidos y de hasta 4 mm en los bóvidos, con el cual ya puede salir a través del orificio retículo-omasal (que se abre de manera concomitante con la segunda fase de la contracción reticular) y abandonar de esta manera el retículo-rumen.

Motilidad del omaso

Las contracciones del omaso son relativamente lentas y prolongadas, comparadas con las del retículo. En el caso de los bóvidos, el omaso se contrae de forma bastante irregular e independiente. Sin embargo, en la oveja y cabra, las contracciones omasales están coordinadas con las reticulares (figura 48.7) y suelen iniciarse después de transcurridos 15 o 30 segundos desde la contracción bifásica reticular, finalizando cuando se inicia una nueva contracción del retículo.

La actividad del orificio retículo-omasal está igualmente coordinada, de tal manera que dicho orificio se dilata durante la segunda fase de la contracción reticular, permitiendo de este modo el flujo de la ingesta hacia el canal omasal. Tras la contracción reticular, el orificio retículo-omasal se cierra brevemente y el canal del omaso se contrae, para propulsar su contenido hacia las láminas u hojas omasales del interior del cuerpo omasal, que se encuentra relajado. Posteriormente y de manera intermitente, tanto las hojas como las propias paredes del cuerpo del omaso se contraen, impulsando el alimento fuera de este órgano para que pase hacia el abomaso. Todo ello resulta esencial para el correcto paso del alimento fuera del rumen.

Parece ser que el omaso desempeña otras funciones, entre las que destacan la absorción a partir del alimento ingerido, de ácidos grasos y de iones bicarbonato. Resulta importante que el bicarbonato se absorba antes de llegar al abomaso, dado que en caso contrario podría neutralizar la secreción ácida del abomaso y sería necesaria una mayor secreción de HCl para mantener el pH abomasal óptimo.

Regulación de la motilidad de los preestómagos

La actividad motora cíclica del retículo-rumen, así como su coordinación con los procesos de rumia y eructación, se regula gracias al sistema nervioso extrínseco, a modo de un reflejo vago-vagal y controlado por los centros gástricos del sistema nervioso central. Además, está modulada por diversas hormonas gastrointestinales y neurotransmisores.

Los centros gástricos son zonas bilaterales situadas en el bulbo, bajo el cerebelo, lateral y rostralmente al óbex. Poseen dos tipos de redes neuronales interconectadas. Las motoneuronas tipo A, que regulan la amplitud de las contracciones y las motoneuronas tipos B y C que controlan su frecuencia. Dependiendo del tipo de estímulos, se activarán o inhibirán uno u otros tipos neuronales. Así, la distensión abomasal inhibe tanto la frecuencia como la amplitud de las contracciones extrínsecas del retículo-rumen, mientras que la distensión y estimulación táctil del retículo-rumen y el estiramiento de los pilares estimulan la producción de los ciclos de motilidad primario o secundario. También pueden actuar estímulos procedentes de centros nerviosos superiores, como ocurre por ejemplo ante la visión de alimentos, que induce una estimulación de los circuitos tanto de frecuencia como de amplitud.

Se ha observado además que, en ausencia de inervación vagal y esplácnica, el músculo liso de las paredes de los preestómagos es capaz de desarrollar contracciones de baja amplitud, denominadas contracciones intrínsecas. Dichas contracciones pueden atribuirse a la contractibilidad rítmica de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

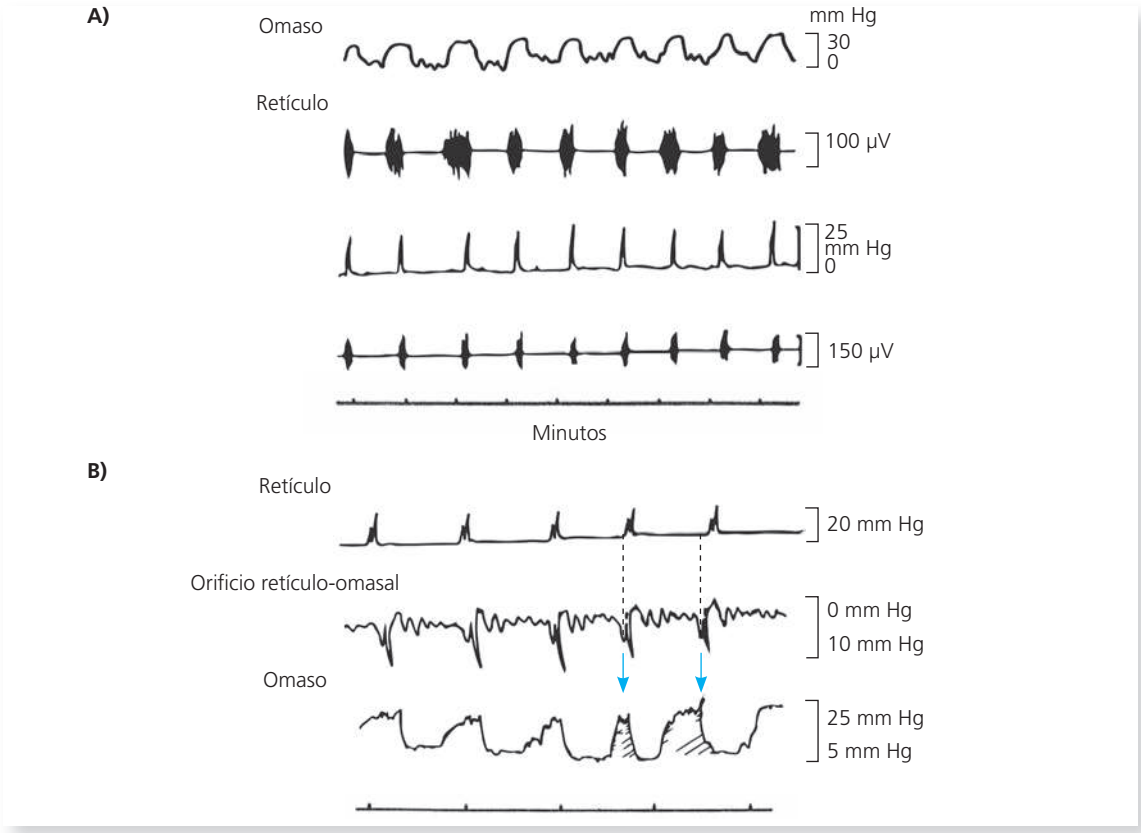


Figura 48.7 **A)** En la parte superior se representan las variaciones de presión (actividad mecánica, en mm de Hg) y cambios eléctricos (actividad eléctrica, en microvoltios) del omaso y retículo de la oveja. Puede observarse la sincronización existente entre los procesos contráctiles de ambas estructuras, de manera que la contracción del omaso es 15-30 segundos posterior a la del retículo y se interrumpe cuando va a comenzar una nueva contracción reticular. **B)** En la parte inferior se observa que el final de la segunda fase de la contracción reticular coincide con una relajación del orificio retículo-omasal (línea discontinua) y con el inicio de la relajación del cuerpo del omaso (marcado con una flecha) tras la contracción sostenida de esta estructura (zona rayada).

las propias células musculares (contracciones intrínsecas miogénicas) o bien requerir la participación de las neuronas del plexo mientérico (contracciones intrínsecas neurogénicas), que a su vez pueden recibir influencias por parte de los nervios extrínsecos y de distintas hormonas y neurotransmisores gastrointestinales.

Rumia y su regulación

Además de los procesos fermentativos, en el proceso de reducción del tamaño de las partículas interviene de manera fundamental el mecanismo de la rumia. La rumia consiste en una remasticación de la ingesta procedente del retículo-rumen y se inicia justo antes del ciclo de contracciones primarias. Comienza con una contracción "extra" del retículo, que precede a la contracción bifásica de esta estructura en el ciclo primario. Para estudiar el proceso de la rumia, podemos subdividirlo en varias fases:

- **Primer tiempo de rumia:**

a) Fase aspiratoria: simultáneamente a la contracción extra del retículo, la zona del cardias se relaja y se produce un movimiento inspiratorio profundo, con la glotis cerrada. Dicha acción crea un aumento de la presión negativa intratorácica (comprendida entre 25 y 40 mm de Hg), que determina la distensión de las paredes del esófago y favorece el paso de la ingesta hacia el mismo, previa apertura del esfínter esofágico inferior.

b) Fase expulsiva: viene determinada por la aparición de una onda antiperistáltica esofágica, que lleva el material alimentario desde el cardias hasta la boca. El músculo esofágico de los rumiantes es estriado en su totalidad y, por ello, la conducción del bolo es muy rápida (66 cm/seg en bóvidos y 120 cm/seg en óvidos).

c) Fase de deglución de los líquidos: cuando el material alimentario regurgitado llega a la boca,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

este es comprimido por la lengua y los carrillos, y los líquidos que arrastran pequeñas partículas son deglutidos.

• Segundo tiempo de rumia:

Consiste en una remasticación acompañada de insalivación del bolo regurgitado. Se realiza mediante movimientos laterales lentos, completos y enérgicos del maxilar inferior contra el superior. El tiempo de remasticación depende del carácter de la dieta, siendo en promedio de 40 a 60 seg/bolo. Los alimentos groseros del tipo de los forrajes, requieren mayor tiempo de remasticación que los finamente molturados o los alimentos muy digestibles.

• Tercer tiempo de rumia:

El bolo remasticado es deglutido. La parte del material más insalivado y formado por pequeñas partículas, junto con los líquidos ya deglutidos, procedentes de la compresión del mismo, tenderán a hundirse en la zona de escape potencial y abandonar el retículo-rumen con la segunda fase de la contracción reticular. Por el contrario, las partículas más grandes se mantendrán en la zona semi-líquida y serán susceptibles de sufrir fenómenos adicionales de fermentación y nuevos episodios de rumia.

Precisamente, el material que es regurgitado para la remasticación procede de la parte dorsal del retículo (zona de eyección), con un tamaño de partícula y peso específico característico de la zona semi-líquida. La ingesta seleccionada para la rumia no es pues el alimento más grosero, sino aquel que ya ha sufrido un ablandamiento previo por las contracciones de mezcla y una cierta rotura y debilitamiento por la acción fermentativa de los microorganismos.

En cuanto a la regulación, todavía no están claramente definidos la totalidad de factores que de una manera fisiológica pueden estimular o inhibir el mecanismo de la rumia. Lo que sí parece claro es que los estímulos para el desencadenamiento de la rumia nacen de zonas reflexógenas localizadas en el retículo-rumen, principalmente en el esfínter esofágico inferior, en el pliegue retículo-ruminal y en el complejo formado por el pilar craneal y el pilar caudal del rumen. Dichas zonas poseen receptores que pueden captar tres tipos diferentes de sensaciones táctiles:

a) La textura del alimento: información procedente de la estimulación táctil producida por los movimientos del contenido alimenticio sobre la superficie de las zonas reflexógenas durante las contracciones.
b) Su consistencia: esta información es captada por el grado de resistencia que ofrece la ingesta cuando se contraen los pilares.
c) El grado de llenado del retículo-rumen: captado según el grado de estiramiento de estas estructuras, principalmente del pilar craneal y caudal.

De esta manera, las dietas con alto contenido en fibra (tipo forrajes) estimulan la rumia. Resulta adecuado señalar que con la administración de forrajes largos, sin cortar previamente, se produce un retardo en la aparición de rumia en la oveja. Ello es debido a que estos forrajes largos se entrelazan formando un entramado en el retículo-rumen que no estimula correctamente el epitelio, hasta que adquieren, por medio de las fermentaciones y de los procesos de mezcla, el tamaño y consistencia necesarios para estimular las zonas reflexógenas. Por otra parte, las dietas consistentes en concentrados de cereales (o bien forrajes muy finamente molturados), anulan prácticamente la aparición de rumia.

Cuando el epitelio no es correctamente estimulado se provocan episodios de pseudorrumia, un tipo de comportamiento irregular que imita a la rumia y que consiste en pequeñas regurgitaciones, con un tiempo de remasticación muy breve seguido de deglución. La pseudorrumia resulta ineficaz desde el punto de vista funcional.

La cantidad de alimento ingerido también actúa sobre la rumia, de manera que altos niveles de ingestión incrementan el tiempo de rumia.

Otro factor que favorece la rumia es el reposo psicosensorial. En este aspecto, los periodos de descanso y oscuridad, el hecho de que el animal esté acostado y la somnolencia, así como los periodos de amamantamiento, favorecen la aparición de rumia. No obstante, nunca se produce rumia en las fases de sueño profundo ni en situaciones de extrema vigilancia o alerta. Por ello, aquellas sustancias fisiológicas o farmacológicas inductoras de somnolencia (como el ácido gamma amino butírico, GABA) estimularán la rumia.

Se ha comprobado también que las inyecciones endovenosas de adrenalina a bajas concentraciones provocan en la oveja la aparición de rumia, y más recientemente se ha puesto de manifiesto la existencia de un sistema opioide como vía inhibitoria del mecanismo de la rumia en esta misma especie. En este aspecto, la naloxona (antagonista opiáceo) es capaz de estimular los episodios de rumia inducidos por adrenalina.

Los ácidos grasos volátiles en altas concentraciones en el retículo-rumen también inhiben el me-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

canismo de la rumia. Es un mecanismo defensivo para evitar que se aceleren las fermentaciones y se llegue a producir una acidificación excesiva en el retículo-rumen.

El mecanismo de la rumia se produce por un reflejo vago-vagal, regulado a nivel central por medio de los centros gástricos del bulbo y por las áreas hipotalámicas anterior y ventral. Las influencias centrales resultan evidentes, dado que en ocasiones en la oveja se ha conseguido inducir episodios de rumia por reflejos condicionados (ejemplo, mediante inyecciones endovenosas de solución salina en animales habituados a la inducción de rumia por inyecciones endovenosas de adrenalina).

Eructación y su regulación

La eructación es el proceso fisiológico por el cual el animal rumiante expulsa grandes cantidades de gas producido en los preestómagos, como resultado de las fermentaciones microbianas a través del cardias y del esófago. El gas eructado (aunque su composición varía según el tipo de dieta y el tiempo transcurrido tras la ingesta) está constituido en general por dióxido de carbono 65 %, metano 25 %, nitrógeno 7 %, oxígeno 0,5 %, hidrógeno 0,2 %, sulfuro de hidrógeno 0,01 % y otros gases. La eructación suele estar asociada con las contracciones secundarias del retículo-rumen, sobre todo en los bóvidos, aunque también puede producirse en asociación con las contracciones primarias y con la rumia o incluso, en mucha menor proporción, de manera independiente al patrón de motilidad retículo-ruminal. Es un proceso silencioso, siendo este un mecanismo protector contra los depredadores para las especies de rumiantes salvajes.

Una gran parte de los gases eructados, debido al cierre de la nasofaringe, alcanza las vías respiratorias y son inspirados hacia el pulmón, pudiendo pasar a este nivel hacia el torrente sanguíneo. Por ello, determinados alimentos que el rumiante puede ingerir tales como cebollas, puerros, etc., que generan en el retículo-rumen sustancias volátiles de fuerte aroma, alcanzan la glándula mamaria y otorgan sabores anómalos a la leche.

La cantidad de gas eliminado del retículo-rumen por este mecanismo depende del tipo y cantidad de alimento ingerido, siendo en promedio de 600 litros/día para los bóvidos y de 60 litros/día para los óvidos. Si este gas no se elimina correctamente del rumen, se produce una distensión de este órgano, dando lugar a los timpanismos o meteorismos.

El mecanismo del eructo consiste en una secuencia de acontecimientos que se detallan a continuación:

1) Tras la contracción secundaria del saco dorsal del rumen, concomitante con una contracción del pilar craneal del rumen para actuar a modo de dique dejando el cardias libre de contenidos, se produce el cierre de la nasofaringe junto con un ligero esfuerzo inspiratorio.
2) Se produce la apertura del cardias (zona esofágica y zona gástrica) con relajación del esfínter esofágico inferior. De esta manera, el gas penetra al esófago.
3) Se produce una respuesta esofágica consistente en un incremento de la presión esofágica a causa del llenado del mismo, que conlleva la aparición de una contracción antiperistáltica o eructativa. Dicha onda antiperistáltica va seguida de otra contracción en sentido opuesto, denominada contracción de vaciado, que es independiente de los movimientos bucofaríngeos de deglución y progresa en dirección caudal. Sirve para vaciar el esófago de los líquidos que pudieran haber penetrado a su interior, acompañando al gas.

El eructo es un reflejo vago-vagal, actuando como reguladores los centros gástricos del bulbo. Los estímulos nacen fundamentalmente de mecanorreceptores que detectan la distensión del saco dorsal, surco reticular, zona del cardias y del esófago.

Una de las estructuras que más activamente participa en la eliminación del gas del retículo-rumen es el esfínter esofágico inferior. En dicho esfínter existen receptores de tipo colinérgico, adrenérgico, serotonérgico, así como receptores de la sustancia P. En el esfínter esofágico inferior se produce una actividad contráctil espontánea de tipo tónico, que debe ser inhibida para que los gases sean eliminados. Se ha observado que en casos de distensión ruminal por acumulación de gases, puede conseguirse una relajación del esfínter esofágico inferior por administración de antagonistas 5HT, así como de bloqueantes de la sustancia P.

Motilidad del abomaso y del duodeno

La zona fúndica abomasal es bastante inerte y en ella se producen solo contracciones aisladas y de escasa amplitud. Sin embargo, la zona antral es la que presenta mayor actividad motora. En dicha zona antral, entre un 70 y un 80 % de las ondas lentas (5-6/min) están asociadas a potenciales en espiga, dando lugar a contracciones que se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

propagan aboralmente. Concretamente en la oveja, casi todas las contracciones se inician en la zona antral próxima al píloro y se propagan hacia el bulbo duodenal, provocando la evacuación de un bolo de quimo de 5-20 ml. Sin embargo, cada 24 horas se producen entre 15 y 18 periodos de inactividad antral y ausencia de flujo transpilórico, con una duración de 5-10 min para cada uno de ellos.

El flujo de contenido a través del píloro está en estrecha relación con los procesos motores del abomaso, pero además depende de la transferencia del contenido del retículo-rumen a través del omaso hacia el abomaso. Por otra parte, la liberación casi continua de contenido desde el abomaso hacia el duodeno en la oveja requiere que el bulbo duodenal sea capaz de impulsarlo (a razón de unos 500 ml/h) hacia los tramos posteriores. Ello se realiza gracias a una serie de contracciones que se inician periódica y rítmicamente en la unión gastroduodenal, y que tienen su base en los complejos mioeléctricos migratorios (CMM). Estos acontecimientos motores cíclicos de la unión gastroduodenal (CMM) persisten tras la toma de alimento en los rumiantes, de manera contraria a lo que sucede en otras especies monogástricas. Así, en el bulbo duodenal se produce un intervalo quiescente (fase I), seguido de la fase de actividad irregular (fase II) -ligada a una actividad propulsiva en el duodeno y a la evacuación rítmica del contenido abomasal- y de otra fase de actividad regular (frente de actividad o fase III), que está perfectamente coordinada con una inhibición de la actividad antral en el abomaso.

El funcionamiento del esfínter pilórico también se encuentra perfectamente coordinado con el del abomaso y duodeno. Así, se observan en el píloro contracciones periódicas seguidas de relajaciones, a razón de 4-6 min, durante el periodo de actividad del antro abomasal. Sin embargo, se produce una contracción permanente del esfínter pilórico mientras se produce el periodo de quiescencia abomasal y el desarrollo de la fase de actividad regular en el duodeno. La consecuencia funcional de esta contracción pilórica es conseguir eficacia en la propulsión del contenido y evitar el reflujo del mismo desde el reservorio del bulbo duodenal hacia el antro.

En resumen, la actividad del antro abomasal está estrechamente relacionada con la del bulbo duodenal, estableciéndose una ciclicidad entre ambas que determinará el paso del contenido del abomaso hacia el duodeno y de allí hacia tramos posteriores (figura 48.8).

Regulación de la motilidad de la unión gastroduodenal

La regulación de la motilidad antro-duodenal y, por lo tanto, del flujo del alimento a través del píloro es muy compleja e implica dos mecanismos fundamentales: 1) presiones diferenciales entre el fundus y el antro y entre el antro pilórico y el bulbo duodenal y 2) el mecanismo denominado

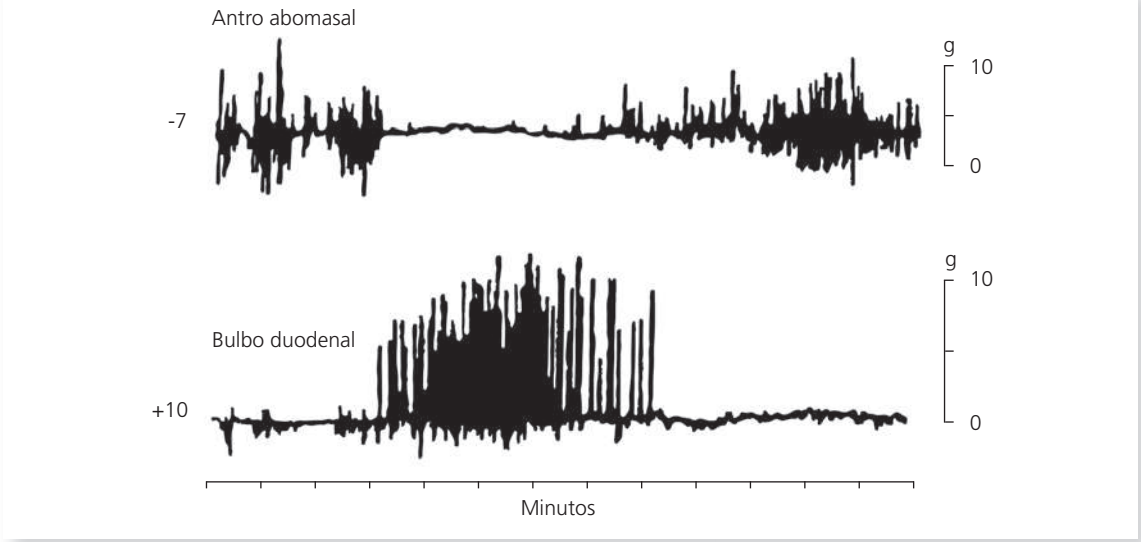


Figura 48.8 Actividad mecánica de la unión gastroduodenal en oveja, registrada mediante transductores de presión (strain-gauges) situados en el antro abomasal a 7 cm del píloro (–7) y en el bulbo duodenal a 10 cm del píloro (+10). Se observa la sincronización entre los fenómenos motores de ambas estructuras, con una inhibición de la actividad antral cuando se produce un frente de actividad en el duodeno.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

como freno duodenal, que supone un control inhibitorio del flujo transpilórico, ejercido por reflejos enterogástricos que se originan en el bulbo duodenal y que son captados a través de receptores (de tensión y químicos) y transmitidos por fibras vagales aferentes.

También participan en la regulación otros factores endocrinos o neurotransmisores. Entre ellos destacan los neurotransmisores colinérgicos, que estimulan el peristaltismo del antro y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), que induce relajación del esfínter pilórico, por lo tanto actúan favoreciendo el vaciado del abomaso. Por otra parte, la distensión duodenal moderada y la acidificación duodenal, así como la serotonina (5-HT) y la bombesina determinan la aparición de un frente de actividad duodenal e inhibición de la actividad motora del antro, retardando el vaciamiento gástrico. La colecistocinina (CCK), secretina, somatostatina y polipéptido inhibidor gástrico también dificultan el vaciado del abomaso.

DIGESTIÓN FERMENTATIVA

Es aquella por la cual los sustratos son digeridos por la acción de bacterias y otros microorganismos. Al igual de lo que sucede en la digestión glandular, debe producirse una hidrólisis enzimática. Pero en la digestión fermentativa, las enzimas no proceden del animal hospedador sino que son de origen microbiano. Es un proceso altamente útil para el rumiante, porque permite digerir los carbohidratos que contienen las paredes celulares de las plantas pero, en contrapartida, la digestión fermentativa afecta también a otros nutrientes como hexosas y proteínas, que podrían ser digeridos por los sistemas enzimáticos propios del rumiante de una manera más eficaz. En términos generales, la digestión de tipo fermentativo en un proceso más lento que el de digestión glandular y los sustratos sufren alteraciones mucho más importantes.

Los preestómagos de los rumiantes se hallan colonizados por numerosos microorganismos y poseen una serie de características que los hacen idóneos para que se produzcan correctamente los procesos fermentativos, que pueden esquematizarse en los siguientes puntos:

1) A dichos preestómagos llegan los sustratos para los procesos fermentativos, procedentes de los alimentos ingeridos.
2) Los preestómagos mantienen una temperatura en su interior comprendida entre los 37 y los 40 ºC.
3) Poseen un sistema tampón para mantener el pH próximo a la neutralidad. A ello contribuye la secreción salival, que es continua y rica en fosfatos y bicarbonatos.
4) La osmolalidad del líquido ruminal es del orden de 300 miliosmoles.
5) Los materiales sólidos no digestibles abandonan los preestómagos gracias a los procesos de motilidad de estas estructuras.
6) Los productos finales procedentes de las fermentaciones pueden ser absorbidos a través de la pared del retículo-rumen.
7) Los microorganismos que originan las fermentaciones, pasan hacia los tramos posteriores del aparato digestivo de forma relativamente lenta, compatible con su tasa de crecimiento, para que en los preestómagos se mantenga el tamaño de población microbiana y el equilibrio microbiológico. El tiempo de retención de la ingesta en el retículo rumen es de 10 a 40 horas.

Debido a todo ello, en los rumiantes la digestión mecánica y fermentación microbiana representan entre un 60 y un 90 % de la digestión producida en la totalidad del tubo digestivo.

Microorganismos del retículo-rumen

Los microorganismos que colonizan el retículo-rumen mantienen una verdadera relación simbiótica con el hospedador. Dichos microorganismos, fundamentalmente bacterias, protozoos y hongos anaerobios, dependen del rumiante para disponer de las condiciones fisiológicas que son necesarias para su supervivencia. Por otra parte, el rumiante utiliza los productos finales de las fermentaciones microbianas para cubrir sus propias necesidades nutritivas.

Existe una gran diversidad de especies bacterianas ubicadas en los preestómagos (al menos 28 especies distintas importantes desde el punto de vista funcional) que realizan los procesos fermentativos de modo especializado. Según el sustrato sobre el que actúan preferentemente pueden clasificarse en los 11 grupos que quedan reflejados en la tabla 48.1. Cuantitativamente puede hablarse de valores comprendidos entre 10^{10} y 10^{11} bacterias/g de contenido ruminal. La mayoría de ellas son anaerobias estrictas, es decir, que no pueden sobrevivir en presencia de oxígeno, pero algunas otras son anaerobias facultativas.

Además de las bacterias, existe una amplia población de protozoos colonizando el retículo-rumen, en una concentración aproximada de 10^5 a 10^6 células/g, pero, considerando su mayor tamaño

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 48.1 Grupos de especies bacterianas del retículo-rumen según los tipos de sustratos que fermentan.

1. Principales especies celulotíticas
Bacteroides succinogenes *Ruminococcus flavefaciends* *Ruminococcus albus* *Butyrivibrio fibriosolvens*
2. Principales especies hemicelulolíticas
Butyrivibrio fibrisolvens *Bacteroides ruminicola* *Ruminococcus* sp.
3. Principales especies pectinolíticas
Butyrivibrio fibrisolvens *Bacteroides ruminicola* *Laclunospira multiparus* *Succinivibrio dextrinosolvens* *Streptococcus bovis*
4. Principales especies amilolíticas
Bacteroides amylophilus *Streptococcus bovis* *Succinimonas amylolytica* *Bacteroides ruminicola*
5. Principales especies ureolíticas
Succinivibrio dextrinosolvens *Selenomonas* sp. *Bacteroides ruminicola* *Ruminovoccus bromii* *Butryrivibrio* sp. *Treponema* sp.
6. Principales especies productoras de metano
Methanobrevibacter ruminantium *Methanobacterium formicicum* *Methanomicrobium mobile*
7. Principales especies que aprovechan azúcares
Treponema bryantii *Lactobacillus vitulinus* *Lactobacillus ruminus*
8. Principales especies que aprovechan ácidos
Megasohaera elsdenii *Selenomonas ruminantium*
9. Principales especies proteolíticas
Bacteroides amylophilus *Bacteroides ruminicola* *Butyrivibrio fibrisolvens* *Streptococcus bovis*
10. Principales especies productoras de amoníaco
Bacteroides ruminicola *Megasphera elsdenii* *Selenomonas ruminantium*
11. Principales especies que aprovechan lípidos
Anaerovibrio lipolytica *Butyrivibrio fibrisolvens* *Treponema bryantii* *Eucaterium* sp. *Fusocillus* sp. *Micrococcus* sp.

relativo al de las bacterias, suponen aproximadamente la misma masa celular. La mayoría de estos protozoos son ciliados, pertenecientes a los géneros *Isotricha* o *Entodinium* entre otros, aunque también existen algunas especies flageladas, especialmente en rumiantes jóvenes.

Los protozoos son también anaerobios y poseen una capacidad digestiva similar a la de las bacterias frente a los diferentes sustratos. No obstante, se ha observado que los rumiantes pueden sobrevivir en ausencia de la población protozoaria. Su papel no está completamente dilucidado, aunque se piensa que los protozoos pueden tener un papel beneficioso cuando los rumiantes reciben una alimentación rica en azúcares y almidón (concentrados). Así, pueden incorporar esos carbohidratos a los polisacáridos de reserva intracelulares. Evitan de este modo el exceso de sustratos de fermentación inmediata disponibles para las bacterias productoras de ácido láctico y reducen la probabilidad de que se formen cantidades tóxicas del mismo.

Además, formando parte de la población de microorganismos del retículo-rumen también están presentes algunos tipos de hongos anaerobios (*Neocallimastix*, *Piromonas* y *Sphaeromonas*). Dichos hongos tampoco son esenciales para la supervivencia de los rumiantes, pero parecen desempeñar una importante función en la digestión de las paredes celulares de las plantas, sobre todo cuando se administran forrajes de baja calidad.

También han podido aislarse del retículo-rumen micoplasmas y bacteriófagos, cuya función resulta por el momento poco conocida.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Sustratos y productos de la digestión fermentativa

Digestión de los carbohidratos

Los forrajes constituyen la principal fuente de alimentación de los rumiantes y son susceptibles de sufrir los procesos de digestión fermentativa. Un importante componente de las hojas y tallos de dichos forrajes son las paredes celulares. Dichas paredes celulares están formadas por un elemento de sostén, constituido por moléculas de celulosa, y un material cementante, integrado por hemicelulosa, pectina y lignina. A excepción de la lignina, el resto de los componentes de las paredes celulares son carbohidratos. En este sentido, las ligninas constituyen un grupo heterogéneo de sustancias fenólicas, que son resistentes a las acciones de las enzimas tanto de los mamíferos como de los microorganismos. Resultan ser un material muy poco digestible, que además reduce la digestibilidad del resto de los componentes de la pared celular, por su tendencia a recubrirlos. El contenido en lignina de las plantas aumenta con su envejecimiento y también con temperaturas ambiente elevadas.

La celulosa está formada por cadenas no ramificadas de monómeros de glucosa, unidos por enlaces β 1-4. La pectina y hemicelulosa constituyen, desde el punto de vista químico, un grupo más heterogéneo formado por varios tipos de azúcares y azúcares ácidos. Ninguno de estos componentes de la pared celular podría ser degradado por las enzimas digestivas segregadas por los mamíferos y, sin embargo, pueden sufrir una acción hidrolítica a partir del complejo sistema enzimático de las "celulasas" microbianas. De esta manera, se liberan en principio moléculas de glucosa, otros monosacáridos y polisacáridos de cadena corta, que serán objeto posteriormente de nuevas acciones microbianas (figura 48.9).

La glucosa y los demás azúcares formados por acción de las celulasas son captados hacia el interior de los microorganismos, dando lugar a piruvato. En esta reacción se libera ATP, que constituye la mayor fuente energética para el mantenimiento y crecimiento de la población microbiana. A partir del piruvato, y en condiciones de anaerobiosis, se forman los productos finales de la fermentación de los carbohidratos, fundamentalmente los ácidos grasos volátiles de cadena corta: acético, propiónico y butírico (y sus correspondientes formas disociadas), que serán absorbidos a través de las paredes de los preestómagos. Estos ácidos grasos, a pesar de ser los productos finales del metabolismo de los microorganismos, contienen todavía gran cantidad de energía para ser utilizada por el rumiante, integrán-

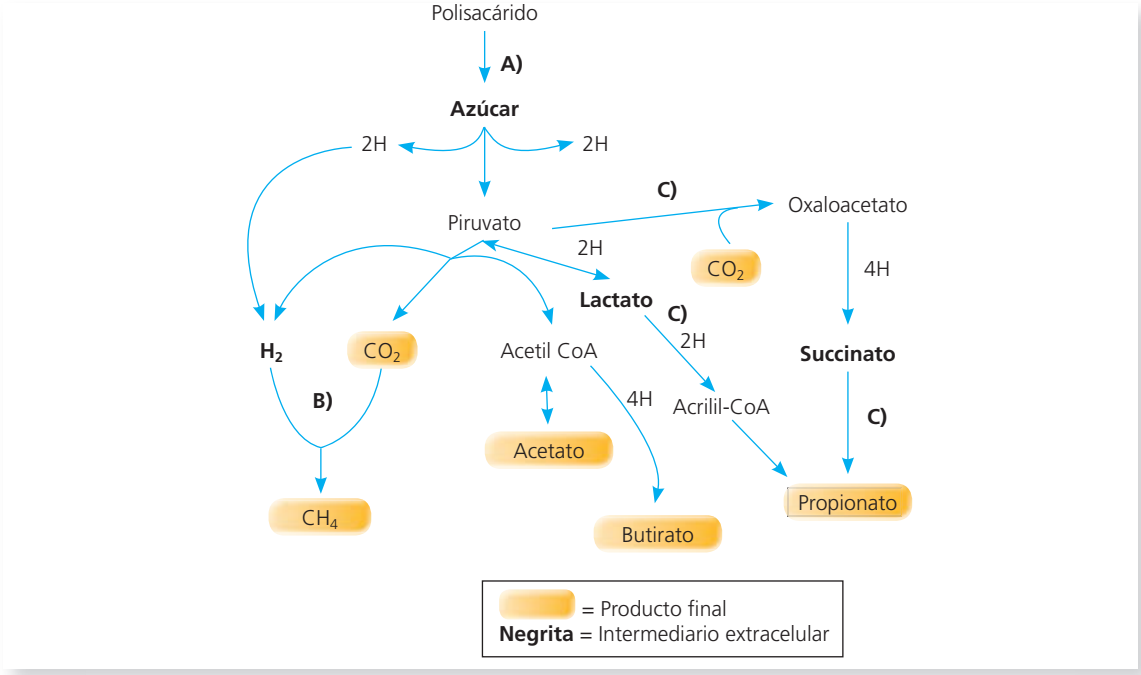


Figura 48.9 Esquema ilustrativo de la fermentación de los carbohidratos en el retículo-rumen, como consecuencia de la actuación de numerosas especies de microorganismos. **A)** Especies que fermentan carbohidratos. **B)** Especies metanogénicas. **C)** Especies que fermentan lactato y que con frecuencia fermentan también carbohidratos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

dolos en su metabolismo aerobio. Así, constituyen el principal sustrato metabólico para los rumiantes, desempeñando el mismo papel que juega la glucosa en los monogástricos omnívoros. A partir del CO_2 que se produce en estas reacciones, se forma metano. Este proceso está facilitado por las bacterias metanogénicas del retículo-rumen.

Además de los ácidos grasos primarios de cadena corta ya mencionados, también se forman pequeñas cantidades de otros ácidos grasos ramificados tales como isobutirato, valerato, isovalerato y 2-metilbutirato, que son importantes desde el punto de vista metabólico por ser factores esenciales para la síntesis de los lípidos de membrana de cadena larga.

Digestión de las proteínas

Gran parte de la proteína procedente de la dieta sufre procesos fermentativos en el rumen, por ello el rumiante depende casi exclusivamente de la biomasa de proteína microbiana que abandona el rumen y pasa hacia tramos posteriores del aparato digestivo. Solo una pequeña proporción de la proteína de la dieta escapa de la digestión microbiana (*bypass*). El metabolismo proteico de los microorganismos del rumen se puede producir gracias a los siguientes procesos (figura 48.10):

- En primer lugar, las proteasas de la superficie de algunos microorganismos, a partir de las proteínas de la dieta, pueden generar péptidos que posteriormente serán captados hacia el interior de dichos microorganismos. Estos péptidos contribuyen a la formación de un *pool* intracelular de aminoácidos para la síntesis de proteína microbiana.
- También puede realizarse una síntesis intracelular de aminoácidos por parte de los microorganismos, a partir de NH_3 y ácidos grasos volátiles. Precisamente, existen algunos tipos de microorganismos que son incapaces de utilizar los péptidos como fuente de aminoácidos y, por lo tanto, dependen exclusivamente del NH_3 extracelular para la síntesis de proteína microbiana.
- Finalmente, los aminoácidos intracelulares que no son utilizados por los microorganismos para la síntesis de proteína microbiana pueden ser metabolizados dando lugar a ácidos grasos y NH_3 que saldrán hacia el líquido ruminal. El hecho de que

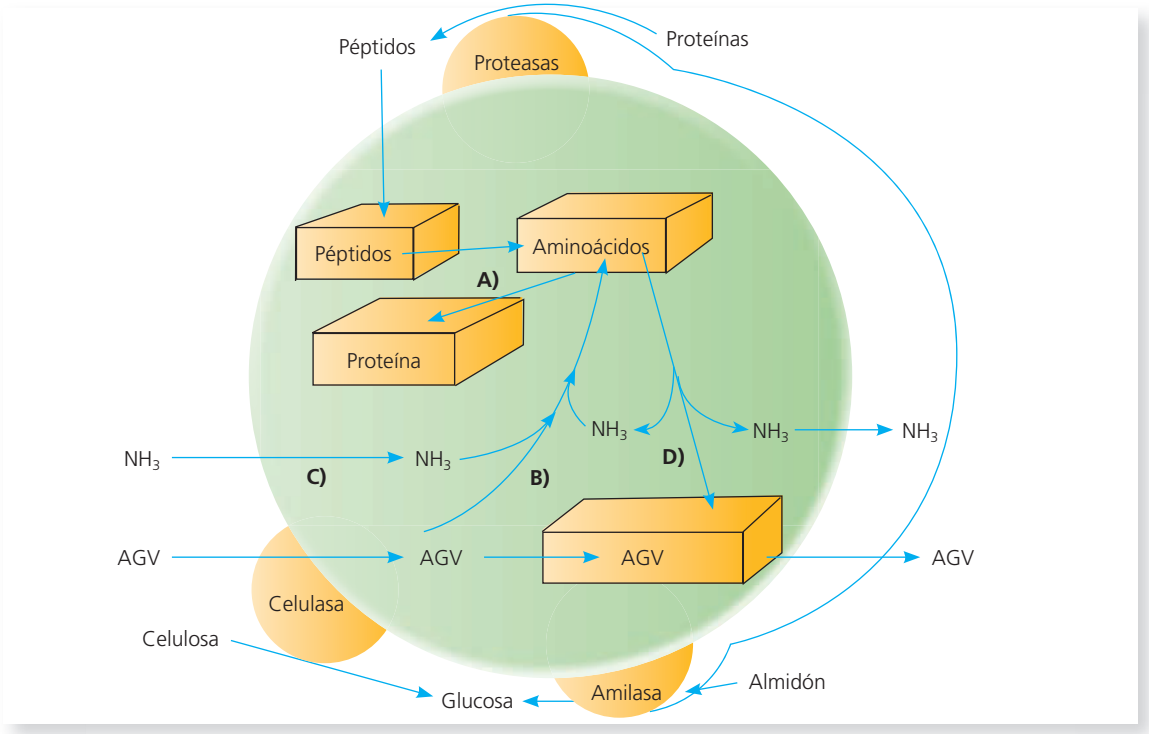


Figura 48.10 Metabolismo proteico de los microorganismos del rumen. **A)** Generación de péptidos por acción de las proteasas superficiales de numerosos tipos de microorganismos, captación de los mismos y formación de aminoácidos intracelulares para la síntesis de proteína microbiana. **B)** Síntesis intracelular de aminoácidos a partir de ácidos grasos volátiles (AGV) y amoníaco. **C)** Algunos microorganismos no pueden aprovechar los péptidos y dependen del amoníaco extracelular para la síntesis de proteína microbiana. **D)** Los aminoácidos que no son utilizados por los microorganismos para sintetizar proteína microbiana se transforman en AGV y amoníaco y se liberan hacia el exterior.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los microorganismos puedan sintetizar proteína a partir de NH_3 reviste una importancia fundamental desde el punto de vista económico y nutricional, dado que pueden incorporarse a las dietas de los rumiantes fuentes de nitrógeno no proteico, tales como NH_3, urea o nitratos, que son productos baratos, en vez de proteína, que es mucho más costosa. A partir de estas fuentes de nitrógeno no proteico, los microorganismos sintetizarán proteína microbiana que suplirá las necesidades en aminoácidos del hospedador.

Este proceso lo explota también el rumiante de manera fisiológica mediante el reciclado de la urea endógena (figura 48.11). Así, cuando existen bajas concentraciones de NH_3 en el rumen, la urea formada en el hígado por el catabolismo proteico endógeno puede pasar de nuevo al rumen por una doble vía: directamente desde el torrente sanguíneo o bien a través de la saliva. Ello demuestra que, en condiciones de escasa proteína en la dieta, los rumiantes son eficientes conservadores del nitrógeno. Por el contrario, con altas cantidades de proteína en la dieta se produce un exceso de NH_3 en el retículo-rumen, que será absorbido a través de su pared. A partir de este NH_3 se forma en el hígado gran cantidad de urea y se produce una importante pérdida de la misma a través del riñón. Este hecho supone el desaprovechamiento de la proteína de la dieta.

Digestión de las grasas

En el rumen los microorganismos producen la hidrólisis de los triglicéridos procedentes de la dieta en glicerol y ácidos grasos. El glicerol, por fermentación microbiana, da lugar principalmente a la formación de ácido propiónico. Los ácidos grasos de tipo insaturado, debido al ambiente fuertemente reductor del retículo-rumen, se hidrogenan y dan lugar a ácidos grasos saturados, que serán absorbidos. Por ello, aunque las grasas de la dieta contengan sustancias de tipo insaturado, tanto la grasa corporal como la grasa de la leche en los rumiantes serán ricas en ácidos grasos saturados.

Síntesis de vitaminas

Otro importante aspecto de los procesos digestivos del retículo-rumen es la síntesis por parte de determinadas bacterias de algunas vitaminas del grupo B, así como de vitamina K. El rumiante queda así protegido de padecer carencias nutricionales de este tipo de sustancias.

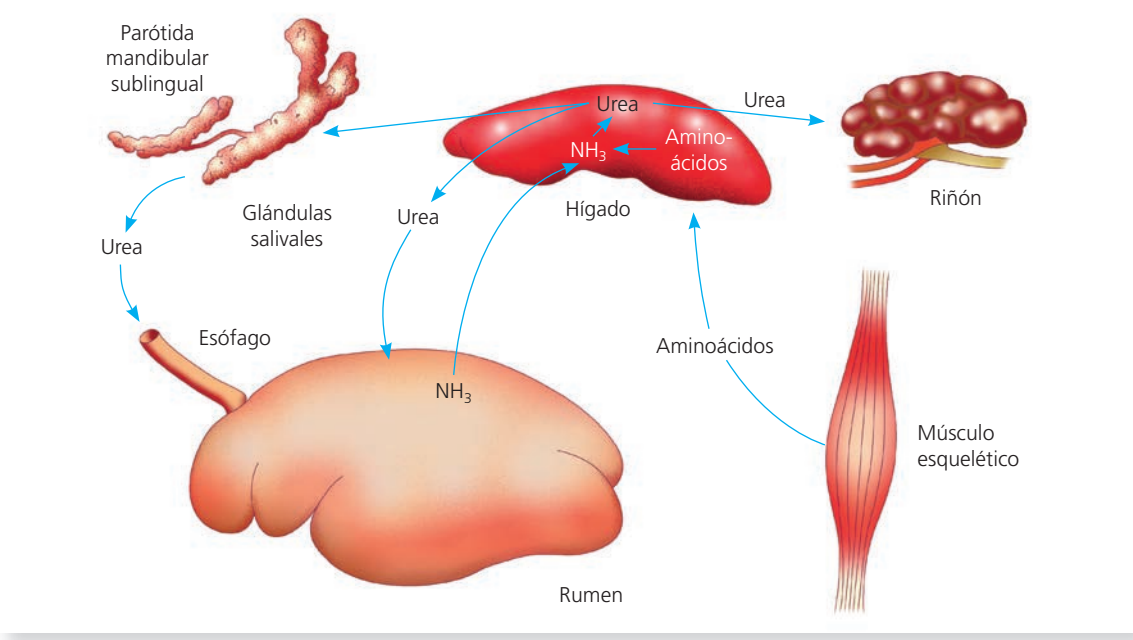


Figura 48.11 Ciclo del nitrógeno entre los diversos órganos en rumiantes. El esquema muestra los efectos de la concentración de amoníaco en rumen sobre la formación y utilización de urea. Cuando la concentración de amoníaco en el rumen es elevada, se produce un movimiento neto de nitrógeno no proteico hacia el hígado, dando como resultado una tasa alta de producción de urea y una escasa conservación de nitrógeno. Cuando las tasas de amoníaco en rumen son bajas, el movimiento neto de nitrógeno no proteico se produce desde el hígado hacia el rumen y el resultado es la producción de proteína a partir de la urea endógena.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PERSPECTIVAS DE ESTUDIO PARA EL CONTROL Y OPTIMIZACIÓN DE LAS FERMENTACIONES DEL RETÍCULO-RUMEN

Los rumiantes, por su especial fisiología digestiva, son mucho menos eficientes que otros animales, como el cerdo y las aves, a la hora de convertir los cereales y piensos de alta calidad en alimentos para el hombre. A pesar de ello, los rumiantes domésticos son, y probablemente seguirán siendo en los próximos años, importantes especies productivas debido a las considerables extensiones de tierra no arable que todavía existen en la superficie terrestre y a los hábitos dietéticos de parte de la población mundial.

No obstante, en la actualidad resulta de gran interés llevar a cabo una investigación continuada para que, a través del mejor conocimiento de estos animales, se consiga aumentar los niveles de producción y hacer esta más eficiente. Lograr este objetivo exige avances en campos tales como genética, manejo y control de enfermedades, fisiología y nutrición. Concretamente, en temas relacionados con la fisiología digestiva de estas especies, las actuales investigaciones giran en torno a varios puntos fundamentales:

- Lograr la protección de determinados nutrientes frente a la digestión microbiana, reservándolos para su digestión (más eficiente) por parte del hospedador, principalmente en lo referente a las proteínas de la dieta mediante tratamientos por calor, sustancias químicas, etc. Determinadas proteínas vegetales no degradables por el rumen, en particular las del maíz, sufren una escasa fermentación en los preestómagos y pueden ser digeridas en el abomaso e intestino de forma eficiente. De modo similar, muchas proteínas desnaturalizadas escapan a la fermentación. Esto puede aplicarse de forma comercial, mediante la desnaturalización con formaldehído (formalina) de las proteínas degradables por el rumen, transformándolas en no degradables. Este proceso evita la fermentación microbiana de proteínas de alta calidad, de forma que sus aminoácidos esenciales quedan disponibles para ser absorbidos en el intestino delgado.
- Utilización de enzimas protegidas. La administración de suplementos dietéticos que contengan enzimas exógenas, tales como celulasas y hemicelulasas, tiene el atractivo de mejorar el aprovechamiento de los forrajes. Sin embargo, como las enzimas son de naturaleza proteica, normalmente sufren una rápida degradación en el rumen. Recientemente se ha tratado de superar estos inconvenientes utilizando enzimas extracelulares, producidas por ciertos hongos, que son capaces de quedar protegidas de su degradación al acoplar una fracción de carbohidrato a la parte proteica de la enzima.
- Tratar de evitar la hidrogenación de los ácidos grasos insaturados en el retículo-rumen para conseguir cambios (favorables desde el punto de vista de la nutrición humana) en la composición de la grasa corporal y de la grasa de la leche del animal rumiante. En este aspecto, la encapsulación de lípidos con una capa de proteínas protegidas puede evitar la saturación de los ácidos grasos y permitir la alimentación con altos niveles de lípidos. Adicionalmente, la absorción intestinal de estos lípidos podría proporcionar su alto contenido energético con fines metabólicos. Por otra parte, al evitar la fermentación de los mismos se limitan sus efectos adversos, como la inhibición de la motilidad de los preestómagos y del tracto gastrointestinal en general, la inhibición de otros procesos fermentativos ruminales o la disminución del apetito en los animales, a través de mecanismos duodenales.
- Utilización de probióticos. Los suplementos alimenticios probióticos implican la adición de determinados microorganismos activos seleccionados, en forma desecada, para conseguir que sus actividades fermentativas sean especialmente favorables para una situación dietética particular. Además, se está estudiando con gran interés el uso de probióticos para reducir el riesgo de padecer algunas enfermedades infecciosas. Los microorganismos más frecuentemente utilizados incluyen varias especies de *Lactobacillus*, *Streptococcus faecium*, levaduras (por ejemplo *Saccharomyces boulardii*), así como determinadas mezclas de bacterias intestinales. Se ha observado que determinadas especies de levaduras ofrecen ventajas comerciales cuando se administran a rumiantes alimentados con concentrados enriquecidos en fibra. En general, el suplemento con levaduras incrementa la producción de ácidos grasos volátiles y proteína microbiana, disminuyendo el lactato y el metano. Esto representa una mejora en la eficacia de utilización de los alimentos.
- Utilización de agentes químicos para eliminar los protozoos del rumen. Los protozoos no son esenciales para la digestión de los rumiantes, a pesar de que aproximadamente el 25 % de la proteína microbiana disponible para el hospedador es de origen protozoario y de que más

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de una cuarta parte de la digestión de la fibra se debe a ellos. En rumiantes libres de protozoos, la degradación de proteína de la dieta está reducida y se detectan niveles más bajos de amoníaco ruminal. Por ello, al menos con determinadas dietas, los rumiantes libres de protozoos tienen la ventaja de conseguir más proteína disponible para su digestión y absorción intestinal. La eliminación de protozoos del retículo-rumen puede conseguirse mediante tratamientos con agentes químicos, como el sulfato de cobre u otros agentes activos de superficie. También se consigue aislando a los animales jóvenes al nacimiento para que no estén en contacto con los adultos, evitando así la colonización por protozoos, aunque este no resulta un buen método para aplicarlo en la práctica a escala de producción.

- Adición a la dieta de microcomponentes del tipo de antibióticos ionóforos. Los antibióticos ionóforos son poliéteres de bajo peso molecular producidos por varias especies de *Streptomyces*. Forman complejos de cationes solubles en lípidos y facilitan el transporte de cationes a través de las membranas, inhibiendo las funciones celulares. El más ampliamente utilizado es la monensina, que inhibe fundamentalmente a las bacterias gram positivas, así como a hongos y a los protozoos ciliados. También son de interés otros agentes como lasalocida, laidlomicina, lisocelina, salinomicina y tetronasina. Los beneficios que aporta la administración de estos ionóforos para la producción se deben a la inhibición de la proteolisis y de la producción de metano. La inhibición de la metanogénesis, correlacionada con una mayor producción de ácido propiónico, provoca una mayor eficiencia del metabolismo energético del rumiante.
- Utilización de álcalis y soluciones tamponadas para evitar la acidosis ruminal. Presenta interés en explotaciones en las que la administración de ensilados ácidos o la sobrealimentación con concentrados ricos en almidón dan lugar a unas condiciones de pH ruminal bajo. Las condiciones ruminales que dan lugar a un pH inferior a 6,2, provocarían una acumulación indeseable de ácido láctico y una reducción del propionato, con disminución de la productividad. Por otra parte, con pH inferior a 5,5 existe un importante riesgo de que se desarrolle una situación de acidosis ruminal de graves consecuencias.
- Conseguir una mejora de la producción de los rumiantes, mediante la manipulación genética del complejo sistema de microorganismos simbióticos. En este aspecto merecen ser destacados los procesos de ingeniería genética conducentes a obtener cepas capaces de digerir la lignocelulosa y conseguir un mejor aprovechamiento de los forrajes. Ello presenta un gran interés sobre todo en las regiones con climas tropicales, donde los pastos se hallan muy lignificados.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumont, R. y Deswynsen, A.G. "Mélange et propulsion du contenu du réticulo-rumen". *Reprod. Nutr. Dev*. 31, 335-359, 1991.
- Cheeke, P.R. y Dierenfeld, E.S. *Comparative animal nutrition and metabolism*. 2010, CAB International. Cambridge University Press. Cambridge.
- Chilliard, Y.; Glasser, F.; Faulconnier, Y.; Bocquier, F.; Vissier, I. y Doreau, M. *Ruminant physiology. Digestion, metabolism, and effects of nutrition on reproduction and welfare*. 2009, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands.
- Church, D.C. (ed.). *The Ruminant Animal. Digestive physiology and nutrition*. 1993, Prospect Heights, III: Waveland Press.
- Cunningham, J.G. y Klein, B.G. *Fisiología veterinaria*. 4ª edición, 2009. Elsevier.
- Dobson, A. y Dobson, M.J. *Aspects of digestive physiology in ruminants*. 1988, Comstock Publishing Associates. Ithaca, N.Y.
- Engelhart, W.V. y Breves, G. *Fisiología veterinaria*. 2010, Editorial Acribia, Zaragoza.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Frandson, R.D.; Wilke, W.L. y Fails, A.D. *Anatomy and Physiology of farms animals*. 7ª edición, 2009. Iowa State University Press.
- García Sacristán, A. (ed.). *Fisiología veterinaria*. 1ª edición, 1995. Mc Graw- Hill. Interamericana.
- Klein, B.G. *Cunningham Fisiología veterinaria*. 5ª edición, 2014, Elsevier.
- Plaza, M.A.; Arruebo, M.P.; Sopena, J.; Bonafonte, J.I. y Murillo, D. "Myoelectrical activity of the gastrointestinal tract of sheep analysed by computer". *Research in Veterinary Science.* 60: 55-60. 1996.
- Reece, W.O. (ed.). *Dukes' Physiology of domestic animals*. 13ª edición, 2015, Wiley-Blackwell.
- Reece, W.O. *Functional anatomy and physiology of domestic animals*. 4ª edición, 2009, Wiley-Blackwell.
- Ruckebusch, Y. y Thivend, P. *Digestive physiology and metabolism in ruminants*. 1980, MTP Press LTD, Lancaster.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. *Physiology of small and large animals*. 1991, B.C. Decker. Inc, Philadelphia, Hamilton.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 49

Fisiología digestiva de las aves

Pedro Cosme Redondo Liberal

Contenidos:

- **Anatomía funcional del aparato digestivo aviar: el pico de las aves, cavidad orofaríngea, esófago, estómago, intestino y órganos anejos del sistema digestivo aviar.**
- **Motilidad gastrointestinal aviar.**
- **Procesos de secreción y absorción gastrointestinal aviar.**
- **Regulación de la ingesta en aves.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Estudios filogenéticos y paleontológicos apuntan la posibilidad de que las aves surgieran a partir de la evolución de los grandes saurios que habitaron la Tierra en el Jurásico tardío y el Cretácico temprano. La evolución desde los reptiles a las aves ha condicionado enormemente la dieta y, por consiguiente, también las estructuras anatómicas y la fisiología del tracto gastrointestinal aviar. Un ejemplo claro de esta adaptación evolutiva ha sido la reducción de los huesos de la mandíbula para llegar a convertirse en estructuras de origen mayoritariamente córneo, derivadas de células epiteliales (células de la dermis) y que, además, presentan una alta tasa de neumatización que permite aligerar peso y facilita por tanto la capacidad de volar. Además, se ha de tener en cuenta también la gran variedad de hábitats poblados por las aves, lo que ha promovido paralelamente una gran variedad y especialización en cuanto a los alimentos que son capaces de procesar (carne, pescado, insectos, fruta, grano, etc.). Por tanto, es muy difícil describir el aparato gastrointestinal de las aves como una sola entidad fisiológica, siendo más conveniente abordar este sistema introduciendo cada parte individualmente y complementar dicha descripción haciendo hincapié en las diferentes adaptaciones sufridas por las mismas atendiendo al tipo de dieta.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL APARATO DIGESTIVO AVIAR

La estrecha relación existente entre la anatomía y la fisiología de un órgano, aparato o sistema, hace necesaria la recapitulación anatómica-funcional que se recoge en el presente apartado de cara a la comprensión de cómo funcionan dichas entidades. Así pues, los elementos anatómico-funcionales en los se divide el aparato gastrointestinal de las aves comprende desde el pico hasta la cloaca, encontrándonos por este orden: la cavidad orofaríngea, esófago, buche o divertículo esofágico, estómago glandular (proventrículo), estómago mecánico (molleja), intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon), páncreas e hígado con su vesícula biliar (que constituyen órganos accesorios), ciegos, unión íleo-ceco-cólica, recto y cloaca (figura 49.1A y 49.1B). Tanto su forma como los componentes celulares de los mismos guardan relación con la dieta del ave; así pues, es muy característico que las aves que se alimentan de carne tengan tractos gastrointestinales más cortos que el de las aves granívoras.

El pico de las aves

El pico de las aves se compone de una estructura interna de origen óseo, más o menos irrigada y porosa dependiendo de la especie, y un tegumento externo o recubrimiento córneo denominado ranfoteca. Aunque la funcionalidad del pico se reduce principalmente a la recolección de los alimentos, este presenta una gran variedad de formas y tamaños relacionados con las peculiaridades alimenticias de las distintas especies. En algunos casos el pico está muy desarrollado, pudiendo adquirir otras funciones, como es el caso del tucán, donde el pico representa en torno a un tercio del tamaño corporal y colabora, gracias a un intrincado sistema sanguíneo, en la regulación de la temperatura corporal. A pesar de su tamaño, el modo en el que se ordenan las capas de queratina que lo constituyen le convierte a su vez en una estructura muy liviana. En el lado opuesto tenemos los picos de las especies puramente granívoras, como canarios, loros, periquitos e incluso palomas, que presentan estructuras menos complejas y muy duras para poder romper los granos de los que se alimentan. Esta gran dureza permite que en algunas especies, como loros y periquitos, el pico sirva también como elemento locomotor auxiliar, ya que a menudo se valen de él para asirse a las ramas de los árboles en que habitan. Por último, también puede servir de soporte o sujeción para ciertas estructuras ornamentales, como las crestas o apéndices ornamentales de los gallos y pavos, y servir de inserción para grandes pliegues de tejido blando y muy flexible o bolsa subyugular, empleada para capturar e inmovilizar las presas, tal y como ocurre en los pelícanos.

Es interesante mencionar la estrecha relación existente entre el sistema respiratorio y el digestivo en las aves. En este sentido, el pico alberga las aberturas nasales externas comunicadas con las aberturas nasales internas o aberturas de las coanas, que se hallan en la parte superior de la cavidad orofaríngea. En las aves que habitan zonas desérticas o marinas a estas coanas se abre un par de conductos nasales procedentes de las glándulas de la sal, localizadas en la parte posterior y superior de la cavidad ocular, que juegan un papel primordial en la osmorregulación. A diferencia de los mamíferos, en este punto apenas existe separación entre el sistema respiratorio y digestivo; de hecho, las distintas coanas o conchas que se constituyen por enrollamientos del tejido respiratorio nasal, en muchas especies están conectadas con la cavidad oro-faríngea a través de las hendiduras (hendidura

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

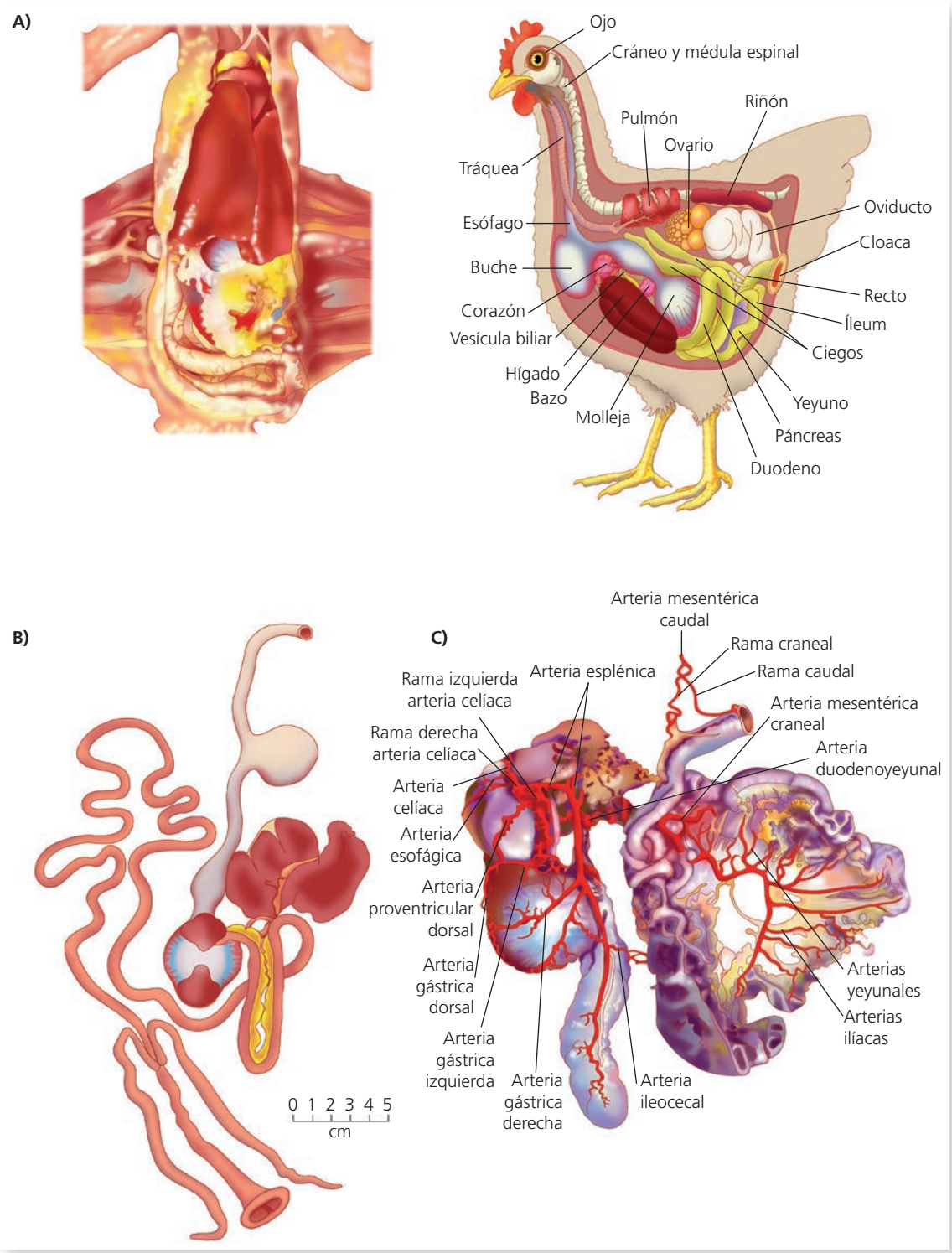


Figura 49.1 Anatomía del tracto gastrointestinal aviar. **A)** Imagen anatómica del sistema gastrointestinal aviar. **B)** Visión esquemática del sistema gastrointestinal del pavo, desplegado a escala. **C)** Irrigación del sistema gastrointestinal aviar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

media) existentes en el techo del paladar. Por otro lado, a pesar de que algunas aves presentan estructuras muy rugosas o en forma de sierra en el borde de la valva superior (maxilar superior de los tucanes), la totalidad de las aves modernas carecen de dientes. Tan solo en estadios embrionarios presentan un diente en la punta del pico, que les va a permitir rasgar las chalazas y/o las distintas capas que constituyen la cáscara del huevo.

Cavidad orofaríngea

Lo más destacado de la cavidad orofaríngea de las aves, en comparación con la de los mamíferos, es la carencia de un paladar blando, la existencia de una continuidad entre la cavidad oral y faríngea y la presencia de la hendidura del techo del paladar que comunica con la cavidad nasal. El tejido que compone el paladar se caracteriza por la presencia de pliegues o papilas, más o menos escamosas dependiendo de la especie, denominadas papilas palatinas, que a menudo se disponen en filas transversales y cuyo número también varía entre las distintas especies. La hendidura media, a medida que se acerca a la faringe, se ensancha originando la abertura de las coanas (que se dividen en dos por el vómer) y, más caudalmente, se encuentra la abertura de la trompa auditiva, que se asemeja a la trompa de Eustaquio en mamíferos, por lo que su función fundamental es la de regular las presiones de las cavidades craneales durante los cambios bruscos de altitud que se producen cuando el ave vuela.

En el suelo de la cavidad orofaríngea se acomoda la lengua que, al contrario de la de los mamíferos, es poco móvil y a menudo rígida y repleta de papilas escamosas que facilitan la progresión del alimento hacia el esófago; así pues, en especies como la gallina o la paloma, la lengua es prácticamente inmóvil y cornificada. En el otro extremo, cabe destacar especies como el colibrí y otras especies que se alimentan de néctar, donde la lengua es mucho más larga que el cráneo y se enrolla alrededor de este; cuando el ave necesita libar las flores, una serie de músculos insertados en el cráneo permiten la extrusión de la misma con el fin de llegar al fondo de la flor y con ello recoger el néctar allí almacenado. En el fondo del suelo de la cavidad orofaríngea se encuentra la glotis, que es una estructura fuerte y dura que separa el sistema respiratorio del digestivo, cuya apertura o cierre debe estar acompasado con los movimientos de deglución para evitar que el alimento pase a la tráquea.

Las secreciones de las glándulas salivales se ven altamente condicionadas por la dieta; así, las especies granívoras van a secretar mucha mayor cantidad de saliva que las carnívoras y piscívoras, conteniendo dicha saliva una mayor cantidad de enzimas como la amilasa. La saliva permite realizar dos procesos simultáneos: humidificar el alimento y, por tanto, facilitar su tránsito por el esófago e iniciar la digestión enzimática del mismo, ya que la amilasa salival comienza a degradar el almidón contenido en los granos alimentarios incluso antes de que lleguen al buche. Las glándulas salivales se denominan de acuerdo a su localización en la cavidad orofaríngea, de modo que, por ejemplo, en gallinas encontramos glándulas mandibulares laterales y mediales, glándulas linguales, glándulas maxilares, glándulas palatinas, glándulas esfenoterigoideas y glándulas angulares del pico.

Las papilas gustativas son muy escasas, encontrándose predominante en la lengua, de ahí que se considere que las aves poseen un sentido del gusto mucho menos desarrollado que los mamíferos. Sin embargo, estudios recientes indican que las aves son capaces de diferenciar la mayoría de sabores que distinguen los mamíferos, si bien su reacción ante ellos no es la misma que la observada en los mamíferos. Por ejemplo, los nectívoros son capaces de diferenciar el contenido en glucosa de una solución, debido a una especialización en los receptores de sabor umami. La mayoría de las aves muestran un gran interés por alimentos salados y, de hecho, son capaces de tolerar muy bien la sal. Es común que animales estabulados con dietas pobres en sal a menudo requieran una suplementación de sal en su dieta. Al contrario que la mayoría de los mamíferos, las aves soportan perfectamente sabores amargos, pero por regla general tienden a evitar ingerir alimentos con sabores ácidos, ya que ciertas sustancias defensivas secretadas por los insectos poseen esta característica.

Tanto el pico como la cavidad orofaríngea reciben inervación del nervio trigémino y del nervio glosofaríngeo, los cuales se ramifican constituyendo dos sistemas neuromusculares, el masticador y el deglutor. El masticador se encargará de inervar los músculos faciales y mandibulares que permiten mover el pico y el deglutor inerva tanto la parte inferior de la lengua como la faringe y permite realizar movimientos coordinados por el nervio glosofaríngeo y que acontecen simultáneamente entre ambas estructuras con el fin de permitir la deglución del bolo.

Por último, la sangre que irriga los tejidos del pico y la cavidad orofaríngea se suministra gracias a las ramificaciones terminales de las arterias carótidas comunes, encargadas también de irrigar estructuras como el ojo y el encéfalo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La carótida externa se divide en los troncos, maxilar y facial, y a partir del maxilar se subdivide en ramas, la mandibular y la palatina. La sangre se drena por medio de las venas yugulares que se anastomosan con las venas subclavias y las venas pectorales para formar la vena cava superior o anterior. En la mayoría de las especies, la vena yugular derecha es mucho mayor que la izquierda y, por tanto, es a menudo empleada para la realización de extracciones de sangre con fines analíticos.

Esófago

A diferencia de los mamíferos, en las aves el esófago posee una gran importancia en la alimentación y está divido por un ensanchamiento lateral en dos partes, el esófago cervical y el torácico, constituyendo el ensanchamiento lateral, el buche. El tamaño de las porciones del esófago y del buche, así como su capacidad de distensión, varía entre las distintas especies, siendo el propio buche más grande, por regla general, en granívoras; en algunas especies puede ser incluso bilobulado o estar carente, como es el caso de los búhos. En el buche se produce el maceramiento del alimento con la saliva, lo que permite que la amilasa salival ejerza su acción enzimática y también sirve de almacenaje hasta que el estómago mecánico del ave se vacíe. En ocasiones el buche también posee función secretora, ya que tiene células epiteliales especializadas en la secreción de mucus, que permiten lubrificar el alimento y con ello su tránsito hasta el estómago. También se secreta una especie de papilla que se ha dado en denominar "leche del buche", que constituye el alimento inicial de los polluelos en especies como las palomas y tórtolas y algunos tipos de pingüinos y flamencos. Dicha leche se produce en parte por las células epiteliales, sobre todo en los primeros días tras la eclosión de los huevos, y a medida que los polluelos crecen va a ser mezclada con alimento hasta que este constituya el total del regurgitado. La denominación de "leche del buche" a esta papilla se debe a que se ha demostrado que dicha secreción está regulada por la prolactina circulante, análogamente a lo que ocurre con la secreción láctea en mamíferos. En las anátidas es común encontrar también anticuerpos en el esófago y buche, que son producidos por la amígdala esofágica, estructura linfoide ubicada en la porción caudal del esófago, junto al estómago glandular o proventrículo.

Rodeando a las células epiteliales, el esófago posee dos capas de células musculares lisas (la interna, dispuesta circularmente, y la externa, dispuesta longitudinalmente); entre ambas capas se desarrolla un plexo nervioso que recibe conexiones procedentes del nervio vago-esofágico y en su porción torácica puede contar con inervaciones del plexo celíaco, de modo que la estimulación de los nervios parasimpáticos extrínsecos provoca contracción antero-caudal (contracciones peristálticas). Dichas contracciones peristálticas facilitan el movimiento del bolo alimenticio a través del esófago.

Mientras que la irrigación del esófago cervical se lleva a cabo por una ramificación de las carótidas, denominada arteria broncotraqueoesofágica, la irrigación del esófago torácico y del buche se realiza gracias a la arteria esofágica que se origina a partir de la arteria celíaca, que es uno de los principales ramales de la arteria aorta descendente. El drenaje sanguíneo se realiza por la vena esofágica, que conecta con la vena cava en su porción craneal cerca de la unión de esta con la vena yugular (figura 49.1C).

Estómago

El estómago de las aves está divido funcionalmente en dos porciones, la anterior, también denominada estómago glandular o proventrículo, y la posterior o molleja, cuyas paredes están recubiertas de fibras musculares muy potentes que permiten, junto con pequeñas piedras ingeridas, moler el alimento. Entre ambas zonas se encuentra el denominado istmo gástrico (figura 49.2A). En algunas especies es frecuente que el alimento, una vez alcanza el estómago glandular y se mezcla con las secreciones gástricas, sea devuelto al buche mediante movimientos antiperistálticos, que van a estar promovidos por la presencia o no de alimento en el estómago muscular (molleja). En el proventrículo también existen glándulas de secreción, tanto superficiales como otras más profundas agrupadas en estructuras globulares denominadas glándulas proventriculares. Por su parte, la molleja presenta una capa de células altamente queratinizada, gracias a la secreción de coilina, que se dispone originando la placa queratinoide o lámina supraepitelial que permite resistir la acidez del contenido gástrico y, además, ayuda a proteger del rozamiento intenso inducido durante la trituración del alimento (debemos recordar que ciertas especies ingieren pequeñas piedras para facilitar la molienda del alimento), proceso este que se ve también favorecido por los numerosos pliegues longitudinales existentes (figura 49.2B).

La inervación del estómago aviar se debe principalmente a las ramas de nervio gástrico, que se origina a partir de las terminaciones tanto del nervio vago como del celíaco, originado a partir del esplácnico. Mientras que la inervación parasimpática

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

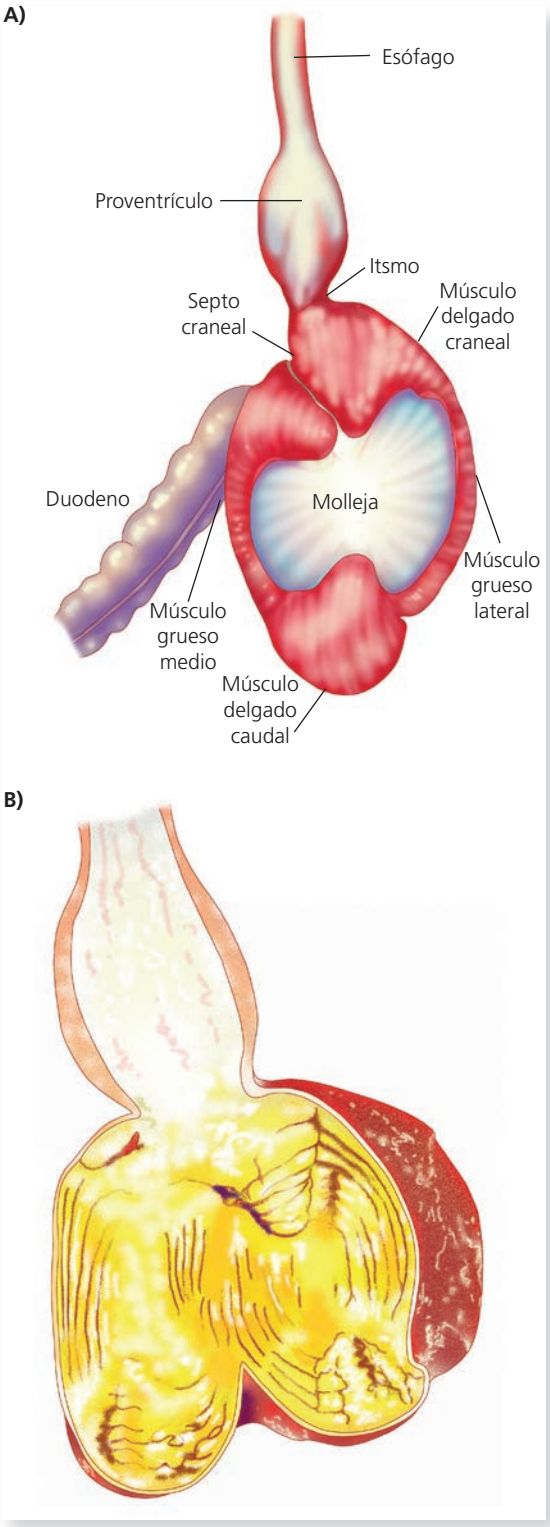


Figura 49.2 Imagen del estómago aviar. **A)** Visión externa y esquema del estómago aviar. **B)** Visión de la luz interna del estómago aviar. Disección del estómago aviar.

vagal intensifica y acelera los movimientos en el estómago, la inervación de carácter simpático recibida del nervio esplácnico los inhibe.

La irrigación sanguínea depende de dos ramas, principalmente las arterias dorsales y ventrales. La arteria proventricular dorsal proveniente de la rama derecha de la arteria celíaca. Esta arteria proventricular se encarga de irrigar las porciones del proventrículo y del istmo gástrico; mientras que la existencia de la arteria gástrica dorsal garantiza la irrigación de los potentes y altamente demandantes músculos que constituyen la molleja. Por su parte, la rama izquierda de la arteria celíaca se divide en diferentes ramales, al final de los cuales se originan las arterias proventriculares y las gástricas ventrales. Estos ramales generan lo que se conoce como el plexo intermuscular y subseroso, que irrigan la musculatura y la mucosa gástrica, respectivamente. La sangre es drenada del estómago por el plexo subglandular venoso que se anastomosa en el estómago con las venas gástricas derecha e izquierda, a su vez, que se anastomosan con la vena mesentérica craneal originando las venas porta derecha e izquierda, respectivamente (figura 49.1C).

Intestino

Al igual que ocurre en mamíferos, el intestino aviar también se diferencia en intestino delgado y grueso. En el caso de las aves, el intestino grueso se limita a la porción rectal, que suele ser rudimentaria y corta. En cuanto al intestino delgado, su función de absorción de elementos derivados de la digestión es análoga a la de los mamíferos, pero difiere por el hecho de la presencia de ciegos desarrollados y el divertículo de Meckel. A modo de ejemplo, el 60 % de las aves del género *Gallus* presentan un divertículo manifiesto a nivel del yeyuno, que permite su identificación. Los ciegos, por su parte, van a actuar como verdaderos intestinos auxiliares, aunque no en todas las especies, como describiremos más adelante (figura 49.1). Dependiendo de su complejidad y desarrollo se han descrito hasta 4 tipos de ciegos: intestinal, glandular, linfoide y vestigial. En la apertura de los mismos a la luz del intestino delgado existen unos engrosamientos de la pared intestinal denominados válvulas ileocecales, que si bien no colapsan por completo los ciegos, impiden el paso de alimento sólido al interior. A menudo la orina es conducida hasta los ciegos, donde se producirá un procesamiento adicional de esta evitándose la pérdida de ciertas sustancias con la orina.

La cloaca es un órgano presente en aves, peces y reptiles, aunque también se encuentra en algunos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

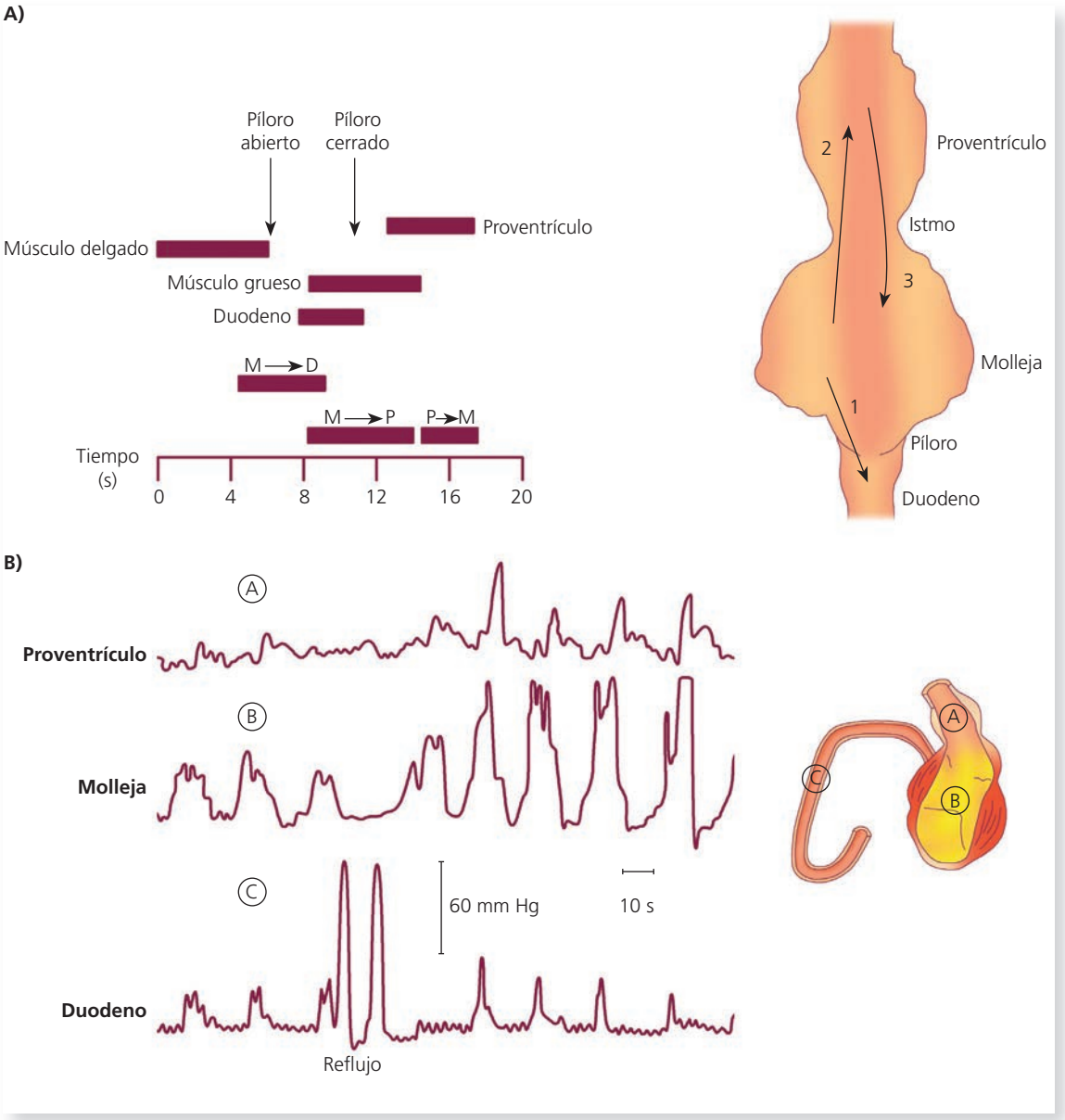


Figura 49.3 Esquema de la motilidad gastroduodenal aviar. **A)** Esquema de la pauta de contracción gastroduodenal en el pavo. **B)** Esquema de las contracciones que ocasionan los reflujos intestinales y su acción sobre la motilidad intestinal. M: molleja; D: duodeno; P: proventrículo.

mamíferos como los marsupiales y monotremas. Consiste en una cavidad abierta al exterior que, a menudo, sirve de colector de distintos sistemas: el excretor, reproductor y digestivo; en el caso de las aves además alberga la abertura de la glándula de Fabricio. En el caso del tracto digestivo aviar, este se separa de la cloaca por medio de un muy desarrollado esfínter cloacal. Anatómicamente se distinguirían pues tres subcavidades o regiones dentro de la cloaca, denominadas coprodeo, urodeo y proctodeo. En los machos de algunas aves la cloaca también alberga el denominado órgano copulador, que actuaría a modo de pene rudimentario, consistente en dos engrosamientos o dilataciones peneanas que conducen un canalículo espermático o surco espermático.

El intestino está muy irrigado y recibe sangre de los últimos ramales de la arteria celíaca, denominada arteria pancreáticoduodenal, aunque también le llegan ramales de la arteria gástrica derecha. La primera provee de sangre al páncreas y porción duodenal, pero también puede llegar a irrigar al íleon y a los ciegos en ciertas especies, mientras que la segunda en la mayoría de las ocasiones irriga

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en mucha mayor medida la molleja. Además, de la arteria mesentérica craneal surgen las arterias yeyunales que terminan anastomosando con la arteria mesentérica caudal. La sangre se drena de los intestinos por la vena cocigeomesentérica y la mesentérica caudal, que junto con las venas mesentéricas craneales y gástrica derecha y, por último, el intrincado sistema venoso renal que conforman en su conjunto el sistema porta-renal conducen la sangre finalmente a la vena cava ascendente. Las aves poseen un sistema porta-renal muy desarrollado, que les permite derivar la circulación sanguínea hacia los riñones en determinadas situaciones fisiológicas, con el fin de producir una mayor tasa de filtrado. La inervación del sistema nervioso simpático genera la apertura de las válvulas porta-renales, mientras que el sistema parasimpático provoca el cierre de las válvulas porta-renales.

Órganos anejos del sistema digestivo aviar

Tanto el hígado como el páncreas son órganos que participan en el procesamiento de los alimentos ingeridos, gracias a las secreciones que aportan al tracto gastrointestinal. No obstante estos órganos anejos también poseen funciones fisiológicas distintas de la digestiva.

En las aves, el hígado está compuesto principalmente de dos lóbulos (mayor y menor) separados por la cisura interlobular. El lóbulo derecho a menudo representa la mayor porción, estando a su vez el lóbulo izquierdo dividido en dos porciones: caudodorsal y caudoventral. La irrigación sanguínea se realiza por medio de las arterias hepáticas (derecha e izquierda) y se drena la sangre del mismo por las dos venas porta que van a desembocar en la vena cava caudal. En el caso de palmípedas y gallináceas, desde el lóbulo izquierdo sale el conducto hepatoentérico que drena la secreción hepatobiliar directamente al duodeno, mientras que desde el lóbulo derecho surgen dos conductos muy cortos que se denominan conductos hepatocísticos, que drenan la bilis hacia la vesícula. La vesícula biliar, situada en la cara visceral del hígado, almacena la bilis hasta el momento de su liberación, lo cual se realiza a través del conducto cisticoentérico, cuya abertura se localiza en la porción duodenal del intestino delgado. Cabe destacar el hecho de que algunas aves, como las palomas, carecen de vesícula biliar; en su lugar poseen cuatro conductos hepatoentéricos (dos por lóbulo), y algo similar ocurre en algunas especies de psitácidas y de avestruces.

El páncreas de las aves está formado por varios lóbulos que discurren paralelos a las porciones descendente y ascendente del duodeno, al que se unen por medio de varios conductos pancreáticos; esta unión se ve reforzada por la existencia de dos ligamentos denominados pancreaticoduodenales. El páncreas es un órgano secretor muy activo, como veremos en el apartado de secreciones gastrointestinales, aunque cabe destacar, además de su función exocrina, su relevante función endocrina, tal y como ocurre en mamíferos.

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL AVIAR

El alimento ingerido debe recorrer las partes anatómicas descritas anteriormente y permanece en cada una de ellas un tiempo determinado, que será el adecuado al tipo de procesamiento que el alimento requiera en cada parte; por tanto, como es lógico, varía con el tipo de alimentación y el tipo de ave, existiendo pues una velocidad de tránsito característica para cada especie. A modo de ejemplo, se ha determinado que una gallina tarda entre 4 a 6 horas en excretar hasta el 50 % del alimento marcado ingerido, aunque seguirá excretando dicho alimento hasta unas 24 horas postingesta.

– **Prensión y deglución**. Para la prensión del alimento las aves utilizan el pico, de modo que este presenta multitud de adaptaciones para poder acceder o proveerse de los distintos tipos de alimentos ingeridos. El alimento es dirigido hacia el final de la cavidad orofaríngea mediante los movimientos de la lengua aunque, a diferencia de los mamíferos en los que la lengua posee una musculatura desarrollada que la convierte en un elemento con gran motilidad, la lengua de las aves suele ser rígida, incluso casi totalmente fusionada, y sus movimientos se limitan al plano vertical, lo que facilita la ingesta del alimento. Algunas variedades de psitácidas poseen la capacidad de mover la lengua en todas las direcciones, lo que resulta muy útil a la hora de alimentarse de frutos y semillas.

  El proceso de deglución varía entre las distintas especies; básicamente, el poseer un paladar duro, como ocurre en gallináceas o anátidas, implica que el animal deba forzar la deglución del bolo alimenticio mediante una presión negativa ejercida por la primera parte del esófago, permitiendo que el propio peso del bolo alimenticio lo haga progresar, para lo cual el ave tiende a levantar la cabeza y extender el cuello, movimientos que facilitarán el paso del bolo al esófago. En otras especies como las columbiformes, que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se caracterizan por poseer un paladar blando, el proceso de deglución es activo, de modo que la presencia de alimento genera movimientos de la lengua en sentido rostrocaudal que dirigen el bolo hacia la glotis, que permanece cerrada, denominándose este proceso fase oral de la deglución. A continuación, mediante la generación de contracciones musculares, se produce el acortamiento de la distancia entre la faringe y el esófago, se abre la glotis y se produce la fase faríngea de la deglución.

- **Motilidad del esófago y el buche**. Tras la fase faríngea de la deglución se produce una relajación de los músculos anteriormente contraídos, así como una coordinación mediante el peristaltismo esofágico, generándose la fase esofágica y el transporte del bolo hacia el estómago. En aquellas aves con un buche evidente, cuando se llena el buche los movimientos peristálticos se reducen. El llenado del buche, por regla general, ocurre cuando el estómago contiene comida, momento en el que el alimento es almacenado, incluso en algunas especies el alimento alcanza el proventrículo y regresa al buche si la molleja está aún procesando el alimento, lo cual inicia la degradación del alimento y que parte de este alimento sea ya absorbido, como veremos en el siguiente apartado. Las paredes del buche también van a poseer musculatura capaz de contraerse (siendo más o menos evidentes dependiendo del desarrollo del mismo). La pared del buche se contrae para provocar el vaciamiento en función del estado de llenado del estómago y del tiempo transcurrido entre una ingesta y otra.
- **Motilidad gastroduodenal**. Cuando el alimento alcanza el proventrículo es dirigido, mediante contracciones regulares, hacia la molleja. Una vez el bolo alcanza la molleja se produce la contracción de los músculos delgados de la misma, dando como resultado un aplastamiento y giro de esta; inmediatamente después se contraen los músculos gruesos. Con ambos movimientos de contracción se consigue triturar el alimento. Esta contracción gástrica está coordinada con las que acontecen en el proventrículo y también con las del duodeno (figura 49.3A). La contracción o secuencia gastroduodenal comenzaría con la contracción de los músculos delgados de la molleja, acompañándose de tres ondas peristálticas duodenales; a continuación se contraen los músculos gruesos de la molleja y, por último, una contracción del proventrículo. La cadencia de estas contracciones es de unas tres veces por minuto.

Adicionalmente, la porción gastroduodenal posee otra secuencia de motilidad que acontece cada 15-20 minutos, consistente en los reflujos intestinales, y que se caracteriza por una o dos contracciones de gran amplitud de la musculatura del duodeno, que inhiben además la motilidad gástrica y las secuencias gastroduodenales anteriormente citadas (figura 49.3B). Por último, en aves piscívoras y carnívoras existe un tipo especial de motilidad denominada expulsión oral, que permite la expulsión de aquellas porciones indigeribles de sus presas como pelo, plumas o piel. Estos restos animales se van compactando en el estómago, debido a la presencia de unas estructuras especiales a modo de peine existentes en la porción pilórica del estómago, evitando así el paso de esta materia de gran tamaño al intestino, lo que podría ocasionar obstrucciones y otros daños. El proceso se inicia en una ventana temporal de unos 10-12 minutos, con el aumento de las contracciones gástricas (permite la compactación de los restos o formación del *pellet*) y su conducción hasta la porción del esófago inferior. Justo antes de la expulsión se desencadenan una serie de movimientos antiperistálticos en el esófago que conducen el pellet hasta la cavidad orofaríngea y el animal regurgita finalmente pellet.

- **Motilidad intestinal**. Muy parecida a la de los mamíferos, consiste en una serie de ondas peristálticas, aunque también se pueden dar ondas antiperistálticas, siendo estas últimas muy características de determinadas porciones intestinales. Cabe mencionar que los movimientos antiperistálticos de la última porción intestinal permiten la reconducción de la orina hasta los ciegos, donde se lleva a cabo la absorción de sustancias que de otro modo se perderían con la orina. En estos ciegos se han registrado dos tipos de contracción: menores y acompasadas con las del yeyuno y mayores que permiten el vaciamiento del contenido cecal. El vaciamiento de los ciegos es un proceso bastante lento, de modo que se favorece la acción microbiana y un mayor procesamiento del contenido cecal. Finalmente, la porción rectal del intestino generalmente presenta movimientos antiperistálticos hasta justo antes del momento de la defecación, la cual se precede de una fuerte contracción de los músculos del recto proximal y termina con la apertura anal de la cloaca (proctodeo). La defecación suele preceder al vaciado de los ciegos y ambos acontecen prioritariamente a primera hora de la mañana y al mediodía.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PROCESOS DE SECRECIÓN Y ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL AVIAR

Secreciones del sistema digestivo aviar

En cuanto a las secreciones, al igual que en los mamíferos, van a tener en las aves las dos funciones básicas que son la lubrificación e hidratación del alimento y el mantenimiento de un pH óptimo en cada porción del tracto (tabla 49.1) para que las enzimas vehiculadas en las secreciones actúen con la máxima eficacia. Alteraciones en ambas funciones van a impedir que el alimento se procese de forma correcta y, por tanto, que el animal no gane o mantenga el peso corporal, tal y como ocurre en situaciones de estrés, manejo inapropiado de animales domésticos, etc. Es de esperar que exista un control estricto de la motilidad y la secreción, de modo que el alimento permanezca en una determinada porción del tracto el tiempo suficiente para ser procesado por las enzimas o lubrificarse. A continuación se detalla cada tipo de secreción en función de la porción del tracto en el que se encuentra el alimento.

Secreción de la cavidad orofaríngea. La secreción es escasa en determinados tipos de aves, como las piscívoras y carnívoras, y el contenido de esta secreción es mucus, que en el caso de las granívoras contiene amilasa que permitirá posteriormente digerir el almidón, de modo que dicha digestión puede comenzar en el propio buche. La cantidad secretada puede variar entre 7 y 25 ml/día en función de la actividad parasimpática, que normalmente incrementa la secreción. En algunas especies, como los vencejos asiáticos, la saliva con que se construye el nido está enriquecida con agentes aglutinantes, como son los condroitín-glucosaminaglicanos no sulfatados, que tras su solidificación se endurecen y dan consistencia al nido. Otras especies más comunes en nuestras latitudes, como el vencejo y la golondrina, usan la saliva junto con otros materiales (tierra, palitos, pajas y plumas) para fabricar sus nidos.

Secreción del buche. Los conductos secretores de las glándulas del buche mayoritariamente secretan mucus. El mucus secretado se mezcla con el proveniente de la cavidad orofaríngea, que contenía la enzima amilasa, lo que permite la digestión enzimática y la liberación de glúcidos. En determinadas ocasiones podemos encontrar enzimas gástricas, debido a que el bolo ha pasado hasta el proventrículo y regresa al buche porque la molleja se encuentra llena. De manera adicional, algunas especies de palomas, tórtolas, flamencos y pingüinos secretan una sustancia rica en agua, grasas y proteínas como la caseína, lo que se ha denominado "leche del buche", que sirve de alimento a sus crías en las primeras horas de vida, como ya indicamos anteriormente.

Secreción gástrica. El jugo gástrico se forma en el estómago glandular o proventrículo, existiendo dos tipos principales de células secretoras: las que secretan K^+, Na^+ y fosfatos, además de HCl y pepsinógeno, y las que secretan tan solo una secreción mucosa. En algunas especies, quizás debido al reflujo duodenal, también podemos encontrar lipasas en el estómago. En comparación con los mamíferos, los niveles de ácido y pepsina secretados son muy altos, lo que provoca que el estómago llegue a alcanzar un pH de 2, lo cual es idóneo para que actúen las enzimas que degradan el alimento, tal y como ocurre en las carnívoras. Como vimos en el apartado correspondiente, el interior de la mo-

Tabla 49.1 pH de los contenidos del tubo digestivo aviar; comparativa interespecífica.

Especie	Buche	Proventrículo	Molleja	Duodeno	Íleon	Recto	Ciego	Bilis
Gallina	4,51	4,40	2,60	5,76-6,01	6,27-6,42	6,62	5,71	5,88
Paloma	4,28	4,80	2,00	5,23-5,39	5,59	5,43	-	-
Faisán	5,78	4,74	2,06	5,62-6,01	6,77	6,61	5,39	6,18
Pato	4,92	3,41	2,33	6,01-6,19	6,87	6,73	5,88	6,14
Pavo	6,07	4,72	2,19	5,82-6,52	6,85	6,46	5,86	6,01

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lleja se recubre de una sustancia dura denominada coilina, cuyo color varía de amarillo a verde y verde-azulado, siendo este último debido al reflujo duodenal de la bilis.

Secreción duodenal. Los dos órganos anexos al duodeno (hígado y páncreas) liberan su contenido a dicha sección del tracto gastrointestinal al igual que ocurre en los mamíferos. La secreción pancreática se compone de enzimas digestivas de todos los tipos: amilasas, sacaridasas, maltasas e isomaltasas, sucrasas, enterocinasas, lipasas y peptidasas, todas ellas inmersas en una solución ligeramente alcalina (pH 7,4-7,8), en la que encontramos bicarbonato y agua. En cuanto a la secreción biliar, su principal función es la emulsión de las grasas ingeridas; de este modo, y dependiendo de la especie y del tipo de alimento, su composición puede variar. Se ha encontrado que una parte de la secreción (quenodesoxicólico o quenodesoxicoliltaurina) es común en todas las especies y otra parte varia para adecuarse a la dieta, como es el ácido cólico y alocólico en carnívoras, coliltaurina en pollos y pavos y focaecoliltaurina en anátidas. Por último, también la bilirrubina y la biliverdina son eliminadas del organismo con la secreción biliar. Las sales biliares serán reabsorbidas en el íleon y pasarán al hígado para ser reutilizadas.

Secreción intestinal. Otras porciones del intestino delgado también secretan mucus, que puede contener las enzimas mencionadas anteriormente como la maltasa, sucrasa, disacaridasa, enteroquinasas, etc. En cuanto al colon e intestino delgado proximal de las aves se ha descrito que se secreta ion Cl^-, lo cual parece ser fundamental para facilitar la actividad de las enzimas pancreáticas.

Procesos de absorción en el sistema digestivo aviar

Si bien la mayoría de los procesos absortivos ocurren en el intestino delgado, al igual que en mamíferos, determinados elementos pueden absorberse en otras porciones del tracto digestivo aviar (figura 49.4). Esta absorción viene determinada por el tipo de nutriente y puede ser bien de carácter pasivo o activo, dependiente este último de ATP.

- Carbohidratos: Como se ha indicado, algunos carbohidratos son ya liberados en el buche; sin embargo, no será hasta el duodeno donde comience su absorción, existiendo un incremento en la tasa de absorción a medida que avanzamos en el intestino delgado. La absorción de los carbohidratos se ha asociado con la actividad de una Na^+/K^+-ATPasa, entrando dos iones Na^+ por cada molécula de glucosa. La mayoría de carbohidratos absorbidos por las aves consiste en D-galactosa y D-glucosa; otras formas D-isoméricas de glúcidos se absorben con mayor eficacia que las respectivas formas L. De modo que se absorben por este orden: D-galactosa, D-glucosa, D-xilosa, D-fructosa, D-arabinosa, L-arabinosa, L-xilosa, D-ribosa, D-manosa y D-celobiosa. Adicionalmente, se ha descrito que estos carbohidratos pueden entrar en los ciegos donde la flora microbiana podría hacer que los polisacáridos se transformasen en pequeños ácidos grasos de cadena corta, a menudo volátiles, que, como veremos a continuación, también se absorben en los ciegos.
- Proteínas: Tras ser reducidas a sus estructuras elementales, los aminoácidos, estos van a ser absorbidos por transporte activo, existiendo cuatro tipos de transportadores: transportador de metionina y compuestos alifáticos, transportador de glicina, transportador de prolina y otros relacionados estructuralmente y transportador de aminoácidos básicos. Los aminoácidos se absorben a lo largo del tracto gastrointestinal, incluso en el buche y estómago, aunque será más eficaz dicha absorción en el intestino y los ciegos. Existe la limitación de que la mayoría de los aminoácidos naturales (L-isómeros) deberían transformarse en su isómero en forma D, que tendrán mayor afinidad por el transportador y se absorberán más rápidamente. Por último, en los ciegos se produce gran cantidad de vitaminas, como consecuencia de la actividad microbiana, que van a poder ser utilizadas por el ave. El ácido úrico también se procesa en los ciegos y se transforma en amoniaco.
- Lípidos: Existe una gran cantidad de lipasas en el intestino delgado que degradan los triglicéridos hasta ácidos grasos y glicerol. Estos ácidos grasos se pueden absorber en el yeyuno e íleon, aunque a menudo se absorben combinados con proteínas (lipoproteínas) denominadas portomicrones y vehiculados por el sistema linfático como quilomicrones o vía sistema porta renal en la forma de portomicrones. Los ácidos grasos volátiles se absorben principalmente en el ciego.
- Electrolitos, vitaminas y agua: El agua se puede absorber en varios puntos del tracto intestinal, siendo el buche, el intestino delgado, el recto y los ciegos los lugares con mayor tasa de absorción. La absorción de electrolitos esenciales varía en función del elemento químico; por ejemplo, el sodio se absorbe en el recto bajo la regulación

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

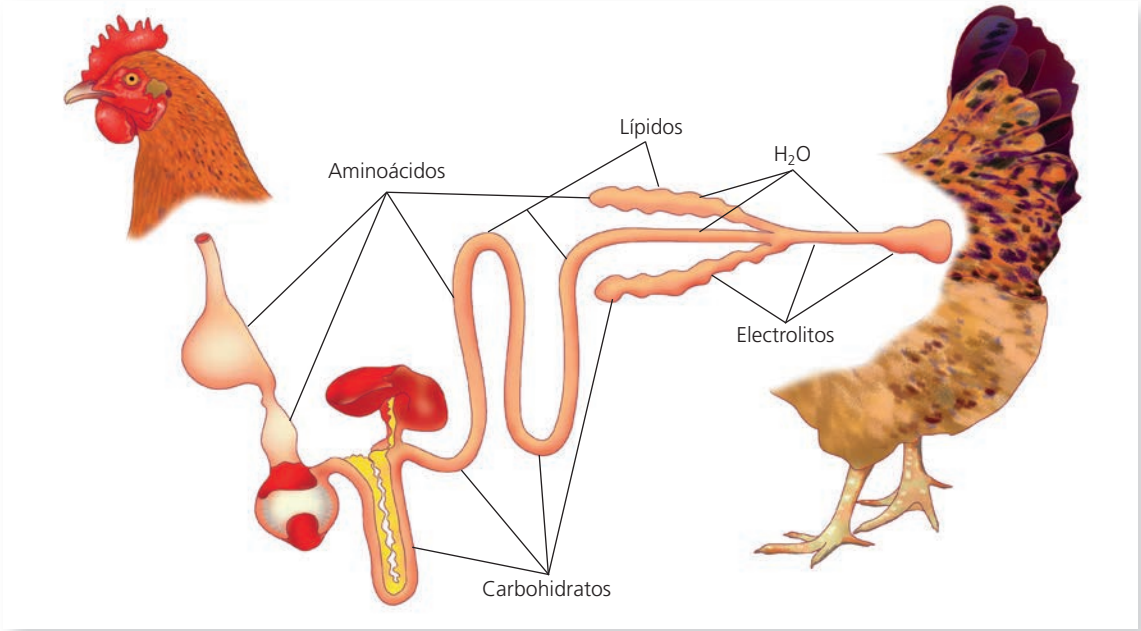


Figura 49.4 Absorción de los distintos nutrientes en el tracto gastrointestinal aviar.

estricta de la aldosterona, por su parte la vitamina D incrementa la absorción de calcio y fósforo intestinal. En cuanto al potasio, calcio y magnesio son normalmente secretados al tracto digestivo en la porción duodenal, aunque el último también se puede secretar en el íleo y recto. La vitamina B6, por ejemplo, se absorbe principalmente en el duodeno. La absorción de sales está muy regulada en aves, aunque estas presentan una mayor tolerancia que los mamíferos a la sal y muestran gran avidez por la misma, de modo que, a menudo, ingieren pequeñas piedras o arcillas con alto contenido en sal. En el caso de las aves marinas, debido a que tanto el agua que ingieren como el alimento son salados, han desarrollado la ya citada "glándula de la sal", situada detrás de la órbita ocular y abierta mediante un conducto al pico, que se caracteriza por la gran capacidad de eliminar cloruro sódico y potásico.

REGULACIÓN DE LA INGESTA EN AVES

La regulación de la ingesta depende no solo de la cantidad de alimento presente en el tracto digestivo, sino que el sistema nervioso juega también un papel importante en la ingesta, tanto modificando la motilidad intestinal como regulando el apetito, como veremos a continuación. Este tipo de regulación se lleva a cabo tanto por mecanismos del sistema nervioso central como de fuera del mismo, tal y como se ha demostrado mediante la inyección de soluciones hiperosmóticas en el duodeno, que reduce la ingesta de alimento. También se ha descrito que aves expuestas a dietas hiperproteicas tienden a reducir su ingesta.

La principal regulación de la ingesta en aves tiene lugar en el hipotálamo (figura 49.5). Esto se demostró induciendo lesiones en el hipotálamo medio, con lo que se incrementaba la ingesta; mientras que si el daño se ocasionaba en el hipotálamo lateral, la ingesta se inhibía. Inyecciones intracerebroventriculares de serotonina, CCK y bombesina tienden a disminuir la ingesta; por el contrario, la inyección de adrenalina, neuropéptido Y, neuropéptido YY, polipéptido pancreático aviar, b-endorfina y Met-encefalina la incrementan. En la tabla 49.2 se describe la distribución de las principales células endocrinas del tracto gastrointestinal aviar.

Adicionalmente, hormonas como la acetilcolina, encefalina, histamina y la estimulación vagal afectan a la motilidad del esófago, mientras que la noradrenalina regula negativamente la contracción de los músculos esofágicos. Por su parte, la contracción de los músculos del buche también está mediada por la liberación de acetilcolina, como se demuestra por ser inhibida por atropina. Sin embargo, existe otro tipo de contracción para la que aún no se ha identificado el agente causante, pero podría ser provocada por neurotensina, bombensina o sustancia P, ya que no es inhibida por la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

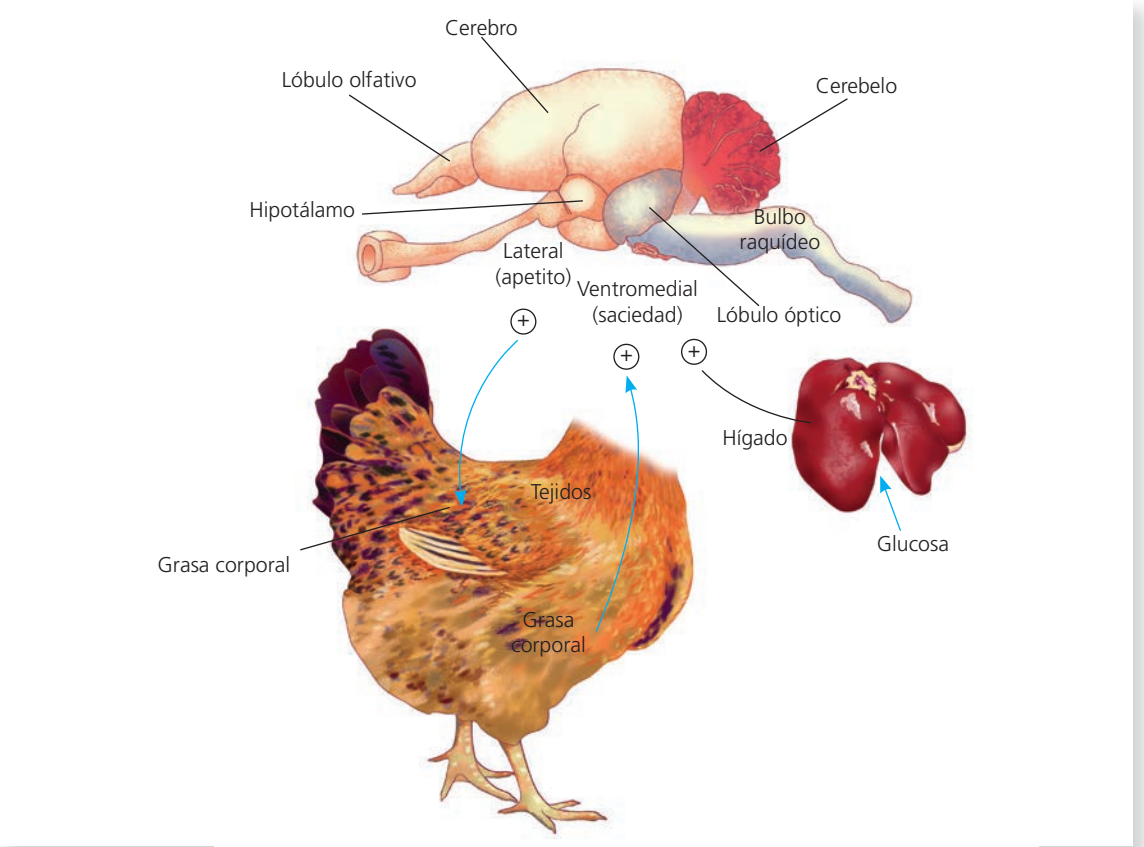


Figura 49.5 Regulación hipotalámica de la ingesta.

Tabla 49.2 Distribución y frecuencia de las células endocrinas en el tracto gastrointestinal del pollo.

Células productoras de:	Proventrículo	Molleja	Región pilórica	Duodeno	Yeyuno	Íleon	Ciego	Recto
Gastrina	No	No	Mp	Pm	Po	No	No	No
Somatostatina	Mp	No	Mp	Po	No	No	No	No
Glucagón	Pm	No	No	No	No	No	No	No
Gilcetina	No	No	No	Po	Po	Np	Mpo	Mpo
Neurotensina	No	No	Np	Po	Po	Po	Mpo	Pm
Motilina	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Polipéptido pancreático	Mpo	No	No	No	Mpo	Mpo	No	No
Bombesina	Np	No	No	No	No	No	No	No
Secretina	No	No	No	Po	Po	Po	No	No
Sustancia P	No	No	No	Po	Po	Po	Po	Po
PIV	Pm	Mpo	Na	Pm	Pm	Pm	Pm	Np

No: No observado; Mpo: muy poco observado; Po: poco observado; Pm: presencia moderada, Mn; presencia Normal; Np: numerosa presencia; Mp: muy presente; Na: No analizado.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 49.3 Hormonas aviares y su función en el tracto gastrointestinal.

Hormona	Órgano de origen	Acción biológica
Gastrina	Proventrículo	Estimula la secreción de pepsina y ácidos gástricos
Colecistocinina	Duodeno, yeyuno	Estimula la contracción de la vesícula biliar y secreción enzimática pancreática; inhibe el vaciado gástrico; potencia la secreción de electrolitos del páncreas inducida por la secretina
Secretina	Duodeno, yeyuno	Estimula la secreción de bicarbonato por el páncreas
Péptido intestinal vasoactivo (PIV)	Duodeno, yeyuno	Induce la secreción de electrolitos pancreáticos, incluso más potente que la secretina
Polipéptido pancreático	Páncreas, proventrículo, duodeno	Estimula la secreción de ácidos gástricos y pepsina
Péptido liberador de gastrina (Bombesina)	Proventrículo	Estimula la secreción enzimática pancreática y estimula la contracción del buche
Somatostatina	Páncreas, buche, molleja, proventrículo, duodeno, íleon	Inhibe la secreción de otras hormonas intestinales

atropina. Por el contrario, la noradrenalina causa relajación de la musculatura del buche.

En gallos domésticos se ha demostrado la acción de hormonas como la gastrina, que favorece la secreción de pepsinas y ácidos gástricos en el proventrículo, siendo sin embargo la más destacable por su acción la colecistocinina (CCK). De la CCK se han descrito dos tipos, CCK-8 y CCK-4, ambas modulan la motilidad intestinal y su inyección intravenosa inhibe la contracción gástrica y duodenal. Adicionalmente, la secretina, el péptido intestinal vasoactivo, el polipéptido pancreático y la bombesina poseen una acción estimulante. Por último, la secreción de somatostatina regula negativamente la secreción de otras hormonas a nivel del proventrículo, molleja, duodeno e íleon. En la tabla 49.3 se muestran, de manera resumida, las hormonas que encontramos en el tracto gastrointestinal de aves domésticas y la función que se les atribuye a las mismas.

Otra regulación importante de la ingesta en las aves se centraliza en el hígado; aunque puede no afectar del mismo modo a todas las especies, ni siquiera existe unanimidad de respuesta intraespecífica ante la manipulación del hígado. Por ejemplo, la inyección de glucosa, lisina o lípidos en el hígado inhibe la ingestión de comida en gallos Leghorn, pero no en broilers. Sin embargo, a pesar de que cambios en el contenido de glucosa pueden regular la ingesta, no se ha demostrado que las concentraciones sanguíneas de azúcar puedan afectar a la ingesta. La administración de glucosa vía intravenosa no afecta a la comida, del mismo modo la ingesta no se ve modificada o disminuida tras la inyección de la hormona insulina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdalla, M.A. y King, A.S. "The avian bronchial arteries: species variations". *J. Anat*. 1977; 123: 697-704.
- Brüne, E. y Weyrauch, D. "The system of blood vessels in the glandular and muscular stomach of the chicken". *Anat. Anz*. 1978; 144: 128-46.
- Denbow, M. "Gastrointestinal anatomy and physiology". En: *Sturkie's Avian Physiology*. 5ª edición, 2000. Causey Whittow, G. (ed.). Science Direct-Elsevier.
- Duke, G.E. "Gastrointestinal physiology and nutrition in wild birds". *Proc. of the Nutr. Soc*. 1997; 56: 1049-56.
- Hajjar, R.; Sattler, F., Anderson, B.G. y Gwinup, G. "Definition of the stimulus to secretion of the nasal salt gland of the sea gull". *Horm. Metab. Res*. 1970; 2(1):35-7.
- Lacy, M.P.; Van Krey, H.P.; Skewes, P.A. y Denbow, D.M. "Effect of intrahepatic glucose infusion on feeding in heavy and light breed chicks". *Poult Sci*. 1985; 64: 751-756.
- Pariente, J.A. *Fisiología digestiva de las aves*. 1995, Interamericana-MacGraw-Hill.
- Sandoval, J.J. "Cabeza y órganos de los sentidos". En: *Anatomía veterinaria*. Tomo III, 1976. Imprenta Moderna.
- Yamada, J.; Kitamura, N. y Yamashita, T. "Avian gastrointestinal endocrine cells". En: *Avian Endocrinology: Environmental and Ecological Perspectives*. 1983, Mikami, S.I.; Homma, K. y Wada, M. (ed.), Japan Scientific Societies Press, Tokyo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 50

Procesos de absorción intestinal

Mª Jesús Rodríguez-Yoldi

Contenidos:

- **Estructura de los enterocitos.**
- **Mecanismos de absorción intestinal: vías paracelular y transcelular.**
- **Absorción de agua y electrolitos.**
- **Absorción de vitaminas.**
- **Absorción de ácidos nucleicos.**
- **Absorción de lípidos.**
- **Absorción de carbohidratos.**
- **Absorción de proteínas y aminoácidos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La última función del tracto gastrointestinal es la de absorber nutrientes esenciales para cubrir las necesidades metabólicas de los seres vivos. La luz del sistema digestivo se puede considerar la puerta por la que acceden al organismo sustancias nutritivas presentes en la dieta, como vitaminas, minerales y electrolitos, proteínas y aminoácidos, lípidos y carbohidratos. Algunos de estos nutrientes, como las proteínas, grasas y carbohidratos, necesitan ser degradados previamente hasta unidades absorbibles, mediante la digestión. Los productos de la digestión y las vitaminas, los minerales y el agua se absorben a través de la mucosa, algunos por mecanismos específicos pasando a la linfa o a la sangre.

El intestino delgado, formado por el duodeno, yeyuno e íleon, es responsable de la absorción de la mayoría de los nutrientes. La pared del tubo digestivo presenta estructuralmente una serie de capas concéntricas que son, de la más externa a la más interna, la serosa, una doble capa muscular, la submucosa y la mucosa. En esta última capa están presentes distintos tipos de células: enterocitos, caliciformes, Paneth, madre indiferenciadas (M) y enterocromafines y las placas de Peyer.

Hay tres niveles estructurales en la superficie de la mucosa que aumentan el área de contacto con los nutrientes y por tanto la absorción. Primero están los grandes pliegues de la mucosa, conocidos como *pliegues musculares* que ayudan a aumentar la superficie intestinal de algunos animales, aunque no están presentes en todas las especies. Segundo, la mucosa está cubierta por proyecciones epiteliales en forma de dedos, conocidos como **vellosidades**. Estas estructuras están presentes en todas las especies. Las vellosidades están formadas de células epiteliales cilíndricas o enterocitos, entre las cuales hay intercaladas células caliciformes secretoras de moco. La lámina propia, que forma el núcleo de tejido conjuntivo de cada vellosidad, contiene numerosos linfocitos, capilares sanguíneos y un vaso linfático denominado linfático central. Los monosacáridos y los aminoácidos absorbidos se segregan a los capilares sanguíneos; la grasa absorbida entra en el linfático central. Las células epiteliales de la punta de la vellosidad se exfolian (desprenden) de forma continua y son reemplazadas por células empujadas hacia arriba a partir de la base de la vellosidad. El epitelio de la base de la vellosidad se invagina hacia el interior en diversos puntos para formar estrechas bolsas que se abren a la luz intestinal a través de poros. Estas estructuras reciben el nombre de criptas intestinales o criptas de Lieberkühn. Por último, las vellosidades se recubren por una membrana superficial en forma de cepillo, denominada **borde en cepillo**. Esta estructura está formada por **microvellosidades** submicroscópicas.

ESTRUCTURA DE LOS ENTEROCITOS

Las células absorbentes o enterocitos son células altamente especializadas, con una ultraestructura que pone de manifiesto su función absortiva. Contienen grandes cantidades de retículo endoplasmático rugoso (RER), mitocondrias, aparato de Golgi y numerosos ribosomas.

El enterocito, en su polo apical en contacto con la luz intestinal, presenta una serie de pliegues en la membrana plasmática denominados microvellosidades o *microvilli*, las cuales constituyen el borde en cepillo. Estas diminutas proyecciones solamente se pueden ver con claridad con un microscopio electrónico (figura 50.1).

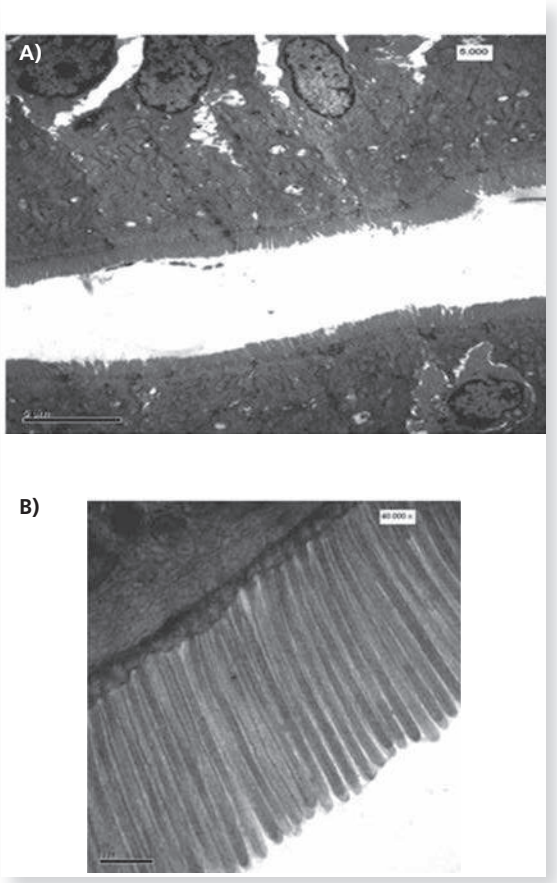


Figura 50.1 A) Fotografía electrónica de una sección transversal de yeyuno de conejo donde se muestra la membrana del borde en cepillo. La barra corresponde con 1 µm. 6.000 ×. **B)** Microvellosidades de yeyuno de conejo. La barra corresponde con 1 µm. 40.000 ×.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A menudo se emplean de forma intercambiable los términos borde en cepillo y microvellosidades en relación al intestino delgado. Cubriendo la membrana apical y rodeando las microvellosidades hay una capa similar a una gelatina formada por glicoproteínas, que se conoce como **glucocáliz**, donde existen importantes enzimas digestivas (disacaridasas, dipeptidasas, fosfatasa alcalina, lipasas...) y de transporte (transportadores de azúcares, aminoácidos, ácidos grasos). La membrana apical es una membrana celular atípica con un elevado contenido proteico. Asimismo, tiene una constitución lipídica específica altamente enriquecida en esfingolípidos y colesterol, lo que la hace prácticamente impermeable a iones, azúcares, aminoácidos y nucleótidos.

La porción restante de la membrana plasmática del enterocito, aquella que no está en contacto con la luz intestinal, se denomina membrana basolateral. Esta membrana no es especialmente atípica y se asemeja bastante a la de otros tejidos. Aunque esta membrana no está en contacto directo con el contenido intestinal, desempeña una función importante en la absorción intestinal. Los nutrientes absorbidos por el enterocito a través de la membrana apical deben salir de la célula atravesando la membrana basolateral antes de alcanzar el torrente sanguíneo (figura 50.2). La composición bioquímica de la membrana basolateral presenta diferencias respecto a la del borde en cepillo; aun así, continúa presentando funciones especializadas del transporte intestinal. La membrana basolateral también contiene abundantes proteínas, aunque en menor proporción que en la de los *microvilli*. Entre ellas se encuentra la proteína enzimática Na^+/K^+-ATPasa, que expulsa Na^+ al espacio extracelular, manteniendo el gradiente electroquímico que favorece la absorción de Na^+ y de nutrientes acoplados al Na^+ a través del borde en cepillo. Además de esta enzima, también están presentes la adenilciclasa y glucosiltransferasas del borde en cepillo, existiendo una rápida renovación de glucoproteínas.

Las conexiones entre enterocitos adyacentes forman **uniones estrechas**, que desempeñan una función especial en los procesos de digestión y absorción. Dichas uniones forman una estrecha banda de unión entre los enterocitos próximos que se encuentra cerca del extremo apical de las células y marca la transformación de la membrana apical en la basolateral. Las uniones pueden denominarse estrechas, aunque desde el punto de vista molecular son bastante lábiles. Esto es especialmente visible en duodeno y yeyuno, donde son lo bastante sueltas como para permitir el libre paso de agua y electrolitos de pequeño tamaño, aunque no el de moléculas orgánicas. Esta estrecha banda deja a la mayoría de las membranas basolaterales sin unión a la membrana del enterocito adyacente, lo que crea un espacio potencial entre ellos denominado **espacio lateral**. Estos espacios suelen estar distendidos y llenos de líquido extracelular.

Libremente situadas entre los enterocitos hay células caliciformes, que secretan una capa rica en moco que cubre la mucosa. En la superficie del borde en cepillo, la secreción mucosa se mezcla con el glucocáliz para formar una capa viscosa que atrapa a las moléculas que se acercan a la membrana apical. Además de la capa mucosa y del glucocáliz, hay una zona cerca de la superficie intestinal, conocida como capa acuosa suelta, que se comporta como la corriente de un río, de modo que el flujo es más rápido en el centro que en los laterales. La capa acuosa, la capa mucosa y el glucocáliz forman una barrera de difusión importante que los nutrientes deben atravesar antes de entrar en los enterocitos.

MECANISMOS DE ABSORCIÓN INTESTINAL

La mayoría de los procesos de absorción tienen lugar en el intestino, el cual se divide para tal fin en intestino superior (duodeno y yeyuno proximal), medio (yeyuno distal e íleon) y colon. En cada uno de estos segmentos, los mecanismos de absorción tienen características similares. Los nutrientes se absorben fundamentalmente en la mitad proximal del intestino delgado, mientras que en el colon se absorben principalmente agua y electrolitos. El epitelio del intestino delgado es mucho más permeable que el del colon, donde las uniones intercelulares son más estrechas.

La absorción es el paso de los nutrientes desde la luz intestinal hacia el intersticio y, sucesivamente, al plasma. Este proceso incluye un conjunto de mecanismos independientes. Las moléculas que van a ser absorbidas tienen la posibilidad de seguir la vía transcelular o la paracelular. En el primer caso, deben atravesar la membrana apical, el citoplasma y la membrana basolateral del enterocito. En el segundo, solo las uniones y los espacios intercelulares (figura 50.2). Según sea la necesidad de energía, la absorción puede ser activa o pasiva. La absorción activa, requiere energía, siempre es transcelular, mientras que la absorción pasiva puede ser transcelular o paracelular y no requiere gasto energético.

La absorción transcelular de componentes no lipídicos necesita tres tipos de proteínas especializadas: canales, transportadores y bombas. Son

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

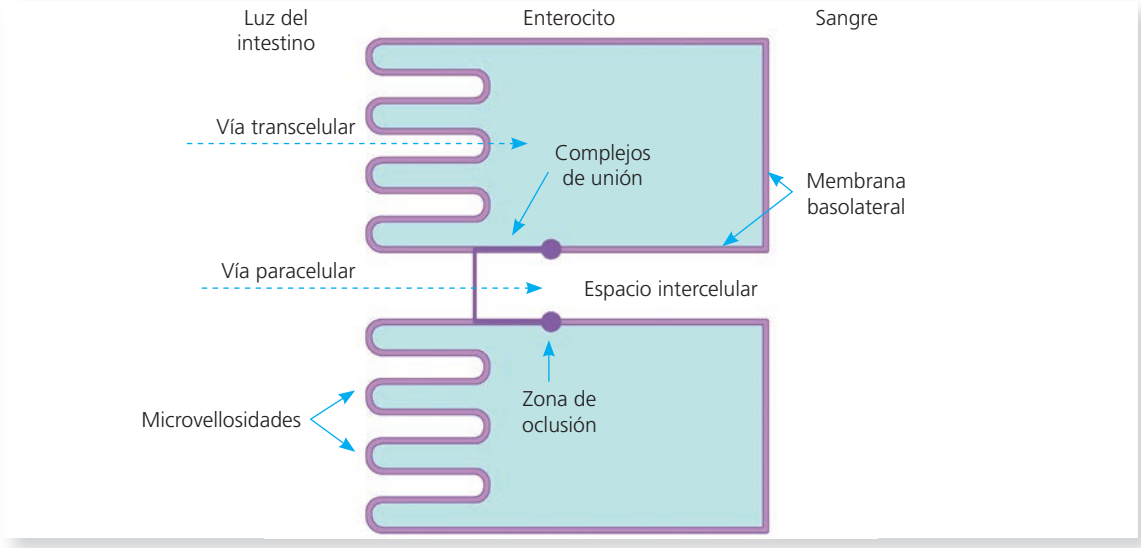


Figura 50.2 Vías de transporte de nutrientes a través de los enterocitos.

proteínas integrales de la membrana que participan en el transporte de iones y solutos hacia el interior y exterior de la célula. Los canales son proteínas situadas en la membrana plasmática insertadas en la bicapa lipídica, que presentan selectividad por determinados iones y cuya apertura o cierre está regulado por mediadores intracelulares, cambios de voltaje o cambios iónicos. El paso de iones a través de los canales no requiere energía y es muy rápido. Los transportadores son proteínas especializadas de membrana capaces de transferir iones y solutos de un lado a otro de la membrana plasmática. El paso de sustancias mediado por transportadores es más lento que el que tiene lugar a través de los canales, no precisa directamente energía y presenta selectividad por el sustrato. Finalmente, las bombas son sistemas de transporte que requieren energía (habitualmente en forma de ATP) para efectuar el movimiento de iones en contra de un gradiente de concentración.

Las distintas zonas del intestino muestran diferencias significativas en cuanto a las características del transporte. Estas diferencias son indicativas de función fisiológica y, quizá, de respuesta fisiopatológica. Por ejemplo, los mecanismos de transporte de glucosa y aminoácidos del yeyuno están bien adaptados para la absorción de grandes volúmenes de nutrientes y agua, y la absorción electrogénica de agua en el colon distal es necesaria para la preparación de la materia fecal. Igualmente se han observado diferencias segmentarias del transporte a lo largo del eje cripta-vellosidad. Por lo general, las células de las criptas muestran características predominantemente secretoras, mientras que las de las vellosidades son absortivas. A medida que las células epiteliales emigran lejos de la cripta, adquieren transportadores adicionales. Este hecho tiene importantes implicaciones clínicas; un proceso patológico que destruya fundamentalmente células superficiales disminuirá sustancialmente la capacidad absortiva con menor repercusión sobre la capacidad secretora. Sin embargo, esta dicotomía entre células absortivas superficiales y células secretoras crípticas no es absoluta. Los cambios en la velocidad de maduración y emigración pueden alterar la distribución de los transportadores y, además, es probable que las células superficiales conserven cierta capacidad secretora.

Vía paracelular

Los epitelios de las diferentes porciones intestinales suelen clasificarse como compactos o porosos. Por lo general, los epitelios porosos permiten el paso de grandes cantidades de líquido de composición similar (absorción isotónica). El yeyuno es un ejemplo de epitelio poroso. Por el contrario, los epitelios compactos permiten la transferencia de soluto contra gradiente. El colon distal y el recto son ejemplos de epitelio compacto.

La impermeabilidad de un epitelio está más determinada por la vía paracelular que por las membranas basolateral y apical. Los epitelios compactos muestran un alto voltaje y resistencia transepitelial, mientras que los porosos tienen bajo voltaje y baja resistencia. La base anatómica de la impermeabilidad reside en la estrecha unión intercelular o **zona *occludens***, donde las membranas celulares laterales están en íntima aposición.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Al igual que otros epitelios, el intestinal está distribuido de modo que la superficie apical de los enterocitos se orienta hacia la luz y la superficie basolateral hacia el torrente circulatorio. Las dos regiones están separadas por la **zónula *occludens***, formada por uniones estrechas o *tight junctions*, relativamente impermeables a la glucosa y a otros solutos de pequeño tamaño. A la absorción a través de las *tight junctions* se denomina **absorción paracelular**. Las uniones estrechas forman una banda continua que se extiende alrededor de la membrana lateral de la célula epitelial, cerca de la superficie apical. Une la célula con cada una de las células adyacentes para aislar el espacio que hay sobre la superficie apical del que rodea la superficie basolateral. En una unión de este tipo, las membranas plasmáticas de las células adyacentes están tan estrechamente unidas que se elimina el espacio extracelular.

El número de puentes de la zona *occludens* tiende a correlacionarse con la resistencia al flujo pasivo de iones y la resistencia eléctrica epitelial. Las diferencias entre las zonas *occludens* de las células de la cripta y la vellosidad pueden explicar la mayor permeabilidad al desplazamiento pasivo de iones en las criptas. Estas zonas *occludens* no son estructuras estáticas. Cada vez hay más evidencias de que estas zonas responden a diversos cambios en el estado de transporte del epitelio con aumento de la porosidad del mismo. Las funciones clásicas de las uniones estrechas son la regulación de la permeabilidad paracelular y la formación de una barrera de difusión intramembrana apical-basolateral, que ayuda a mantener la polaridad de la superficie celular. Se han relacionado, con diversos mecanismos de señalización que guían la expresión génica, la proliferación y la diferenciación. La composición proteica de las *tight junctions* es muy compleja en comparación a otras uniones célula-célula y está compuesta por, al menos, 40 proteínas diferentes (ocludinas, claudinas, ZO-1…). Esta complejidad es una consecuencia de sus múltiples funciones biológicas.

Las uniones estrechas entre los enterocitos no son impermeables, sino que constituyen vías de flujo pasivo de sustancias a favor de gradientes electroquímicos, mediante un mecanismo de difusión simple. Este flujo a través de dichas uniones no ocurre por ruptura de la barrera, sino que se produce por múltiples canales o poros hidratados que existen en esas uniones en forma semejante al paso por los canales de las membranas. Por ello, los sustratos que son transportados activamente, en contra del gradiente químico o electroquímico, deben seguir la vía transcelular.

Los canales consisten en poros proteicos dentro de la membrana celular y suelen ser específicos para un determinado ión. Se desconocen los mecanismos precisos de esta especificidad iónica, pero no están solo basados en la carga o el tamaño. Los canales se abren y cierran con rapidez y se caracterizan por su densidad dentro de la membrana, la proporción de tiempo que permanecen abiertos y la velocidad de ingreso iónico a través de un solo canal abierto. Los canales pueden ser regulados por voltaje, concentraciones iónicas relativas y mediadores intracelulares. Los iones atraviesan los canales por electrodifusión.

Vía transcelular

La vía transcelular supone tres pasos consecutivos: en primer lugar, los solutos deben atravesar el borde en cepillo, a continuación difundir a lo largo del citoplasma y, finalmente, salir hacia el compartimento sanguíneo a través de la membrana basolateral.

La membrana plasmática representa un mecanismo para preservar el contenido celular del medio que le rodea y, para ello, la célula posee unos complejos sistemas para el intercambio de sustancias con ese medio. Este intercambio es estrictamente pasivo cuando es explicado en términos puramente físicos (**difusión pasiva**); cuando la membrana participa activamente en el paso de sustancias se define como **transporte mediado**.

Difusión pasiva. El transporte pasivo es aquel que está regido por las fuerzas de difusión: diferencia de concentración, de presión o, para un ión, de potencial eléctrico. Esta difusión es proporcional a las diferentes fuerzas, creciendo de manera lineal con la concentración. Se debe al movimiento al azar de las moléculas de soluto en el seno del agua y este movimiento tiende a igualar las concentraciones de soluto a ambos lados de la membrana. La consecuencia es que la difusión pasiva significa el movimiento neto de soluto del compartimento donde su concentración es mayor, a aquel donde su concentración es menor. El flujo de difusión depende del área de la superficie de contacto, de la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana y de la naturaleza de la sustancia (las más lipófilas difunden mejor).

El transporte difusional se lleva a cabo a favor de gradiente de concentración y sin gasto de energía. Existen dos mecanismos: en uno, la molécula abandona la fase acuosa y se disuelve en la fase lipídica de la bicapa de la membrana, difundiendo por su espesor y alcanzando la fase acuosa del lado

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

opuesto. En el segundo mecanismo, la molécula permanece en el medio acuoso y atraviesa la membrana al introducirse en poros o canales que se encuentran llenos de agua. En el primer caso, para que el soluto abandone la fase acuosa debe romper todos sus enlaces de hidrógeno con el agua. Posteriormente, su liposolubilidad marcará el grado en que pueda introducirse en la bicapa lipídica de una membrana y atravesarla. Por ello, solutos como los iones y compuestos inorgánicos, con gran número de enlaces de hidrógeno y baja liposolubilidad, atraviesan muy difícilmente la membrana por este mecanismo. La difusión de solutos no iónicos dependerá también de otros factores como el peso molecular, la forma de la molécula y su coeficiente de partición lípido-agua.

Transporte mediado. La estabilidad a nivel celular se logra en gran medida gracias a la presencia de una membrana plasmática semipermeable que permite el paso selectivo de ciertos compuestos hacia dentro o hacia fuera de la célula. Estos mecanismos por los cuales la membrana ejerce esta función de selectividad son el transporte mediado. Este transporte requiere la interacción de solutos con algún componente de la membrana (transportador o *carrier*). Los transportadores son proteínas integrales que pueden transportar iones y solutos a través de una membrana. La velocidad de transporte por este mecanismo es mucho menor que a través de los canales. Muestran un alto grado de especificidad estructural y están sometidos a los fenómenos de saturación e inhibición competitiva.

El soluto que va a ser transportado se une al transportador y forma un complejo. El transportador cambia entonces su conformación y libera el soluto al lado opuesto de la membrana. Aunque no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual operan los transportadores, se piensa que los cambios conformacionales son reversibles y les permiten exponer el sitio de unión al soluto alternativamente de uno u otro lado de la membrana, sin que el soluto entre en contacto con la membrana celular al ser transportado. El transporte de solutos con estos *carrier* se lleva a cabo mediante los procesos de difusión facilitada y transporte activo.

– *Difusión facilitada:* Requiere la presencia de proteínas transportadoras específicas. Estas suelen ser proteínas integrales de la membrana, que actúan a modo de enzimas, con un centro activo que capta el soluto a un lado de la membrana y lo libera en el lado opuesto. En consecuencia, la cinética de la difusión facilitada, a diferencia de la difusión pasiva, obedece a ecuaciones parecidas a las de la cinética enzimática; es decir, el sistema presenta saturación ya que los transportadores de la membrana van ocupándose uno a uno hasta no quedar ninguno libre. Mientras que en la difusión simple el flujo aumenta linealmente conforme aumenta la concentración de sustrato, en la difusión facilitada el flujo llega a un máximo (Vmax) cuando todos los transportadores se ocupan.

  Además, como en el caso de los enzimas, los sustratos transportables son específicos de cada transportador, por lo que la difusión facilitada es selectiva. Al igual que las reacciones enzimáticas, el transportador tiene una constante de unión específica para el soluto que transporta (Km). Esta constante refleja la cantidad de soluto transportada cuando la velocidad de transporte es la mitad de la velocidad máxima. El transporte es bidireccional, pero la dirección del transporte es determinada por el gradiente electroquímico. El paso de los solutos por difusión facilitada también se produce a favor de gradiente, es decir, del compartimento de mayor concentración al de menor.

  Los transportadores pueden ser inhibidos de forma competitiva por compuestos análogos al soluto, que se unen al mismo sitio del transportador, y por inhibidores no competitivos, que se unen a un sitio diferente de la proteína pero que impiden que el transporte se lleve a cabo.

  Cuando los *carrier* transportan una sola molécula de un lado a otro de la membrana, se denominan **unitransportadores**; cuando transportan un soluto y simultánea o secuencialmente transportan un segundo soluto, se denominan **transportadores acoplados o cotransportadores**. Si transportan dos solutos en la misma dirección se llaman **simportadores** y si transportan dos solutos en direcciones opuestas se llaman **antiportadores, contratransportadores** o **intercambiadores**. Estos mismos términos también se aplican en el caso del transporte activo.

– *Transporte activo.* Todas las membranas tienen una diferencia de potencial eléctrico, siendo el interior más negativo que el exterior. Esta diferencia favorece la entrada de moléculas cargadas positivamente y dificulta la entrada de moléculas con carga negativa. La mayoría de los solutos no están distribuidos equimolarmente en ambos lados de la membrana celular. La distribución iónica es desigual y se mantiene a través de procesos activos que consumen energía a partir de ATP. A este transporte de partículas a expensas de energía se le denomina *transporte activo*. La

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

energía consumida permite transportar solutos contra gradiente, es decir, del compartimento más diluido al más concentrado. El transporte requiere proteínas específicas y presenta cinética de saturación.

Transporte activo primario. Requiere directamente de la hidrólisis de ATP para llevarse a cabo. Este transporte está mediado por proteínas transportadoras denominadas bombas o ATPasas. Las bombas son los transportadores responsables del desplazamiento de un soluto en contra de un gradiente electroquímico y directamente vinculado con el gasto de energía. La bomba epitelial intestinal más importante es la bomba de sodio, también conocida como ATPasa Na^+/K^+, situada en la membrana basolateral. La bomba de sodio expulsa tres iones sodio que intercambia por dos iones potasio, que ingresan asociados a la hidrólisis de una molécula de ATP. El desplazamiento de carga desequilibrado contribuye a la electronegatividad interior de la célula. Es una fuente importante de consumo de energía celular y participa en el mantenimiento del volumen celular y equilibrio osmótico.

Transporte activo secundario. El transporte activo secundario se realiza en contra de gradiente, pero, a diferencia del primario, no se vincula directamente con gasto de energía sino que utiliza la energía electroquímica producida por el desplazamiento de un ión, que generalmente es el sodio. Este es el caso de los transportadores de glucosa y de aminoácidos, entre otros, que para transportar el soluto requieren de iones sodio y por tanto dependen del mantenimiento del gradiente de sodio transmembrana. Dicho gradiente se mantiene por la actividad de la ATPasa Na^+/K^+, que a su vez depende de la presencia de ATP.

Translocación de macromoléculas

Las células disponen de otros mecanismos menos específicos para el paso de moléculas de mayor tamaño mediante deformaciones de la membrana. La **endocitosis** consiste en la incorporación en la célula de partículas por una invaginación de la membrana en la que quedan incluidas; posteriormente esta invaginación se estrangula y se transforma en una vesícula interior. La **exocitosis** permite el transporte hacia fuera de sustancias encerradas en vesículas. Las vesículas se fusionan con la membrana y se abren al exterior, al que expulsan su contenido.

ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

Absorción de agua

El agua que llega al intestino procede de la ingesta y de las secreciones digestivas. La absorción de agua a nivel intestinal ocurre por medio de tres mecanismos fundamentales. A través de la ósmosis por vía paracelular, por filtración a través de la vía transcelular y a través de los canales de agua (acuoporinas).

La absorción de agua y electrolitos se realiza fundamentalmente en las porciones de intestino delgado, duodeno y yeyuno. El transporte de agua no se realiza primariamente como tal agua, sino que siempre es arrastrada por un soluto, como disolvente del mismo. Inicialmente la absorción de agua supone la entrada de esta desde la luz intestinal al interior de la célula. Como las membranas de las células intestinales están constituidas fundamentalmente por lípidos, las sustancias no lipídicas como el agua y los electrolitos las atraviesan con gran dificultad y, por ello, el agua y los iones entran al interior de la célula a través de las uniones estrechas o complejos de unión, que presentan poros hidrofílicos que están cerrados en estado de reposo y abiertos durante la absorción. El tamaño del radio de estos poros varía a lo largo de todo el intestino, siendo en el duodeno y yeyuno mayor que en el íleon y colon, con lo que el paso de sodio y el arrastre consiguiente de agua es mayor en la primera porción del intestino delgado.

El agua atraviesa la membrana intestinal generalmente por un proceso de difusión, siguiendo las leyes usuales de la ósmosis. Por tanto, cuando el quimo se diluye, se absorbe agua por la mucosa intestinal hacia la sangre de las vellosidades y cuando el quimo es hiperosmótico, sucede lo contrario, se produce secreción de agua. En el intestino delgado, el contenido luminar puede ser hipertónico o hipotónico respecto del intersticio, dependiendo del periodo gastrointestinal (posprandial o interprandial, respectivamente). En el colon, el contenido luminar es siempre hipertónico respecto del intersticio.

El intestino grueso absorbe aproximadamente el 90 % del volumen residual procedente del intestino delgado. La manipulación de la sal y el transporte de agua en el intestino grueso se complican por el hecho de que el colon es capaz de secretar agua, además de absorberla. La secreción de agua por la mucosa del intestino grueso se produce por ósmosis como resultado del transporte activo de Na^+ o Cl^- desde el interior de las células epiteliales a la luz intestinal. La secreción de este tipo es normalmente

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

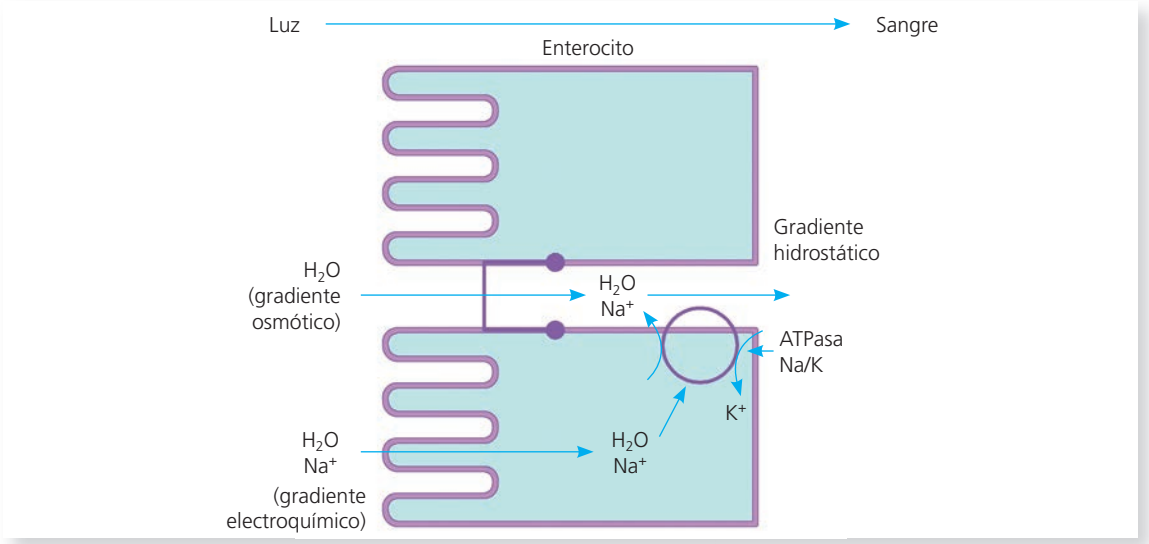


Figura 50.3 Transporte de agua a través de los enterocitos.

menor, comparada con la cantidad mucho mayor de absorción de sal y de agua, pero este equilibrio puede alterarse en determinados procesos patológicos.

Como resumen podríamos indicar que la absorción de agua por unidad de tiempo depende de tres factores fundamentales: del gradiente de presión osmótica del quimo; del mantenimiento de esta presión por transporte continuo de iones (principalmente el Na^+) y nutrientes y de la mayor o menor permeabilidad de la barrera epitelial al agua (figura 50.3).

Absorción de iones

Ion sodio

El estudio del transporte de sodio es muy importante porque dicho transporte está relacionado con la absorción de agua. El Na^+ se absorbe a lo largo de toda la longitud del intestino. Al menos existen tres mecanismos distintos para la absorción de sodio.

El primer mecanismo se realiza mediante difusión simple a través de canales iónicos en la membrana apical (figura 50.4A). El Na^+ cruza la membrana del borde en cepillo a favor de un gradiente electroquímico y es extraído activamente de las células epiteliales por la ATPasa-Na^+/K^+ de la membrana basolateral. Los iones de sodio son sacados activamente al espacio intercelular y los iones potasio son introducidos al interior de la célula. El acusado gradiente electroquímico que existe para el sodio a través de la membrana apical del enterocito permite el movimiento directo, sin ningún tipo de acoplamiento, del sodio a través de la membrana cuando los canales iónicos están abiertos. Aunque parte de la absorción de Na^+ se realiza por este mecanismo, su importancia en la homeostasis sódica del organismo no es muy significativa.

La segunda ruta es la realizada por cotransporte con azúcares y aminoácidos. La velocidad neta de absorción de Na^+ es mayor en el yeyuno, donde está favorecida por la presencia en la luz de glucosa, galactosa y aminoácidos neutros. Esta absorción se realiza por un transporte activo secundario acoplado al sodio, entrando el ion a favor de gradiente electroquímico (figura 50.4C).

El tercer mecanismo de absorción de sodio lo constituye el intercambiador Na^+/H^+ (figura 50.4D). Mediante este mecanismo, el H^+ intracelular se intercambia por el Na^+ de la luz intestinal, a través de la membrana apical. El H^+ utilizado para este intercambio se forma por la acción de la anhidrasa carbónica, que genera un ion HCO_3^- además del H^+. Conforme el H^+ es intercambiado por Na^+, la concentración intracelular de HCO_3^- aumenta y, como consecuencia, se activa el intercambiador Cl^-/HCO_3^- provocando el intercambio de un ion HCO_3^- intracelular por un ion Cl^- procedente de la luz intestinal. Debido a la estrecha relación entre la absorción de Na^+ y Cl^-, a este mecanismo de transporte se le conoce como transporte acoplado de cloro y sodio. Sin embargo, es el equilibrio intracelular del $HCOO_3^-$ y del H^+ el que empareja estas dos vías de intercambio.

La absorción acoplada de cloro y sodio suele ser más activa en el íleon y colon, donde la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

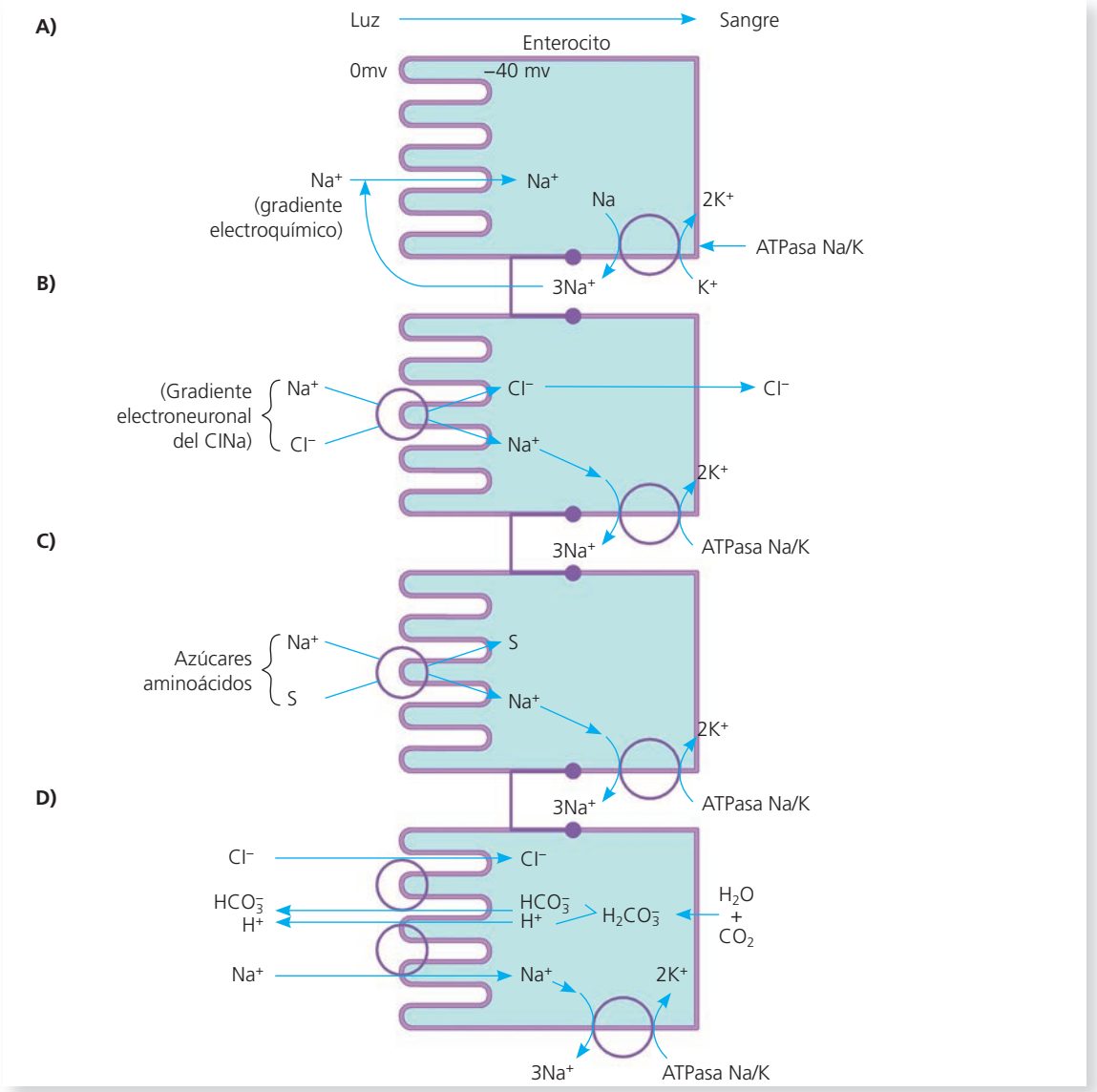


Figura 50.4 Distintos tipos de transporte de Na^+ y Cl^- por el enterocito.

concentración de sodio intestinal es relativamente más baja que en el duodeno y yeyuno. Como en casos anteriores, el Na^+ que entra en los enterocitos se transporta a través de la membrana basolateral a los espacios laterales por la acción de la ATPasa-Na^+/K^+. Sin embargo, el ion Cl^- permanece en el enterocito hasta que su concentración es lo bastante alta como para promover su difusión a través de canales especiales situados en la membrana basolateral. El índice de absorción de los iones sodio y cloro por este mecanismo acoplado parece depender de la permeabilidad de los canales del ion cloro; cuando es alta, el cloro sale rápidamente del enterocito, lo que permite continuar su absorción. Por el contrario, cuando los canales del ion cloro están relativamente cerrados, la concentración de este aumenta dentro del enterocito y, por lo tanto, su absorción disminuye al crearse un gradiente de concentración desfavorable a través de la membrana apical.

El transporte de sodio, como hemos indicado anteriormente, va acompañado de una absorción de agua por ósmosis hacia los espacios intercelulares debido a la elevada concentración de iones en el espacio intercelular. El paso se realiza preferentemente a través de las uniones estrechas, pero una pequeña proporción se produce por vía transcelular, aprovechando el gradiente electroquímico creado por el sodio (figura 50.3).

Por otra parte, cuando un animal se deshidrata las glándulas suprarrenales liberan gran cantidad de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la hormona aldosterona. Esta hormona estimula la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales, y de la misma manera en el íleon y colon facilitando la absorción de sodio. El efecto de la aldosterona reviste especial importancia en el colon ya que, gracias a él, la pérdida de cloruro sódico por las heces resulta prácticamente nula y la del agua disminuye mucho.

Ion cloruro

La absorción de este ion se realiza principalmente en la parte superior del intestino delgado, en el duodeno y yeyuno, por un mecanismo de difusión pasiva. La absorción de los iones sodio crea una cierta electronegatividad en la luz y una electropositividad en el lado basal de las células epiteliales, este gradiente eléctrico es aprovechado por los iones cloruro para seguir a los iones sodio (figura 50.4B).

En el íleon y colon, el ión Cl^- es absorbido activamente acoplado con la secreción de bicarbonato (figura 50.4D). Con este mecanismo se produce un movimiento neto de bicarbonato hacia la luz intestinal, lo que provoca el aumento del pH luminal. Este hecho es de gran importancia en el colon de los grandes herbívoros, donde los procesos de fermentación crean grandes concentraciones de ácidos que deben ser neutralizados.

El Cl^- se secreta activamente en el intestino delgado y en el grueso. El ión cloruro entra en el interior de la célula a través de la membrana basolateral, en contra de gradiente electroquímico acoplado al Na^+, que penetra de los espacios intercelulares a favor de gradiente electroquímico. Este Na^+ había salido previamente a estos espacios por medio de una ATPasa Na^+/K^+ (figura 50.5).

Otro mecanismo de absorción del ion cloro se produce por vía paracelular, en asociación con el cotransporte de glucosa y aminoácidos, gracias al gradiente electroquímico creado por el Na^+ (figura 50.6). Como los cationes de sodio se transfieren a los espacios laterales, dichos espacios desarrollan una polaridad positiva respecto a la luz intestinal, desde donde el ión cloro pasa directamente a los espacios laterales a través de las uniones estrechas permeables a los aniones pequeños. Este proceso proporciona un importante mecanismo para la absorción del ion cloro, manteniendo al mismo tiempo la neutralidad eléctrica, aunque persista un pequeño potencial eléctrico a través de la superficie intestinal, dado que la luz intestinal es negativa respecto a los espacios laterales.

Ion potasio

La absorción de potasio a través de yeyuno e íleon se realiza por difusión pasiva. El colon puede absorber o secretar K^+. La secreción de potasio se inicia por la entrada de este ion al interior de la célula intercambiándose por sodio mediante una ATPasa Na^+/K^+ (figura 50.4). Una vez en el interior, el K^+ sale de la célula por canales específicos que se encuentran en la membrana basolateral del enterocito.

La mayor parte de la absorción de K^+ en el intestino delgado se debe a un aumento de concentración luminal como consecuencia de la absorción de agua. En el caso de una diarrea prolongada se pueden perder cantidades importantes de este ion en el compartimento líquido extracelular. Es importante mantener constantes las concentraciones de K^+ extracelular para muchas funciones corporales, sobre todo para el corazón y otros músculos. Sus desequilibrios pueden tener consecuencias potencialmente letales, como arritmias cardíacas.

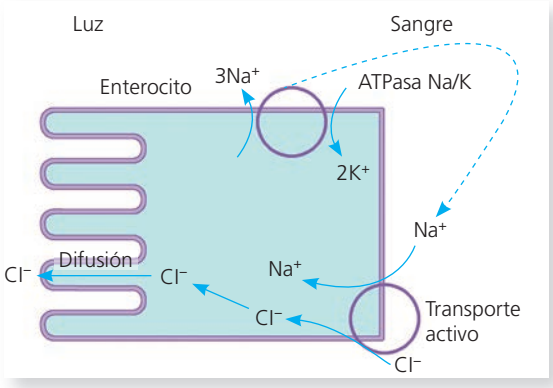


Figura 50.5 Secreción de Cl^- a través del enterocito.

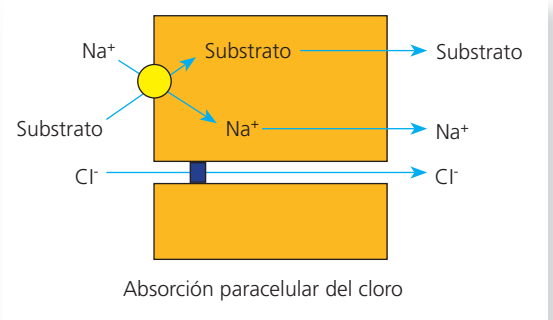


Figura 50.6 Absorción paracelular de Cl^-, asociada de manera indirecta con la absorción de Na^+ en el transporte activo secundario de substratos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

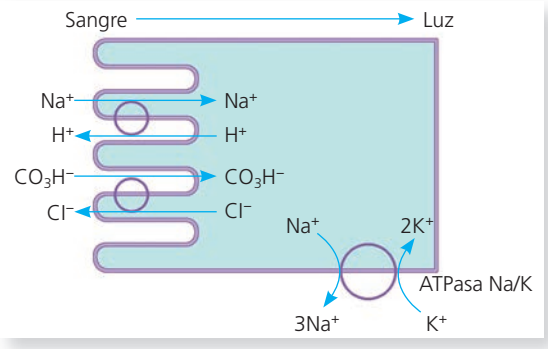


Figura 50.7 Absorción activa de iones bicarbonato a través del intestino delgado.

Ion bicarbonato

La absorción de bicarbonato tiene lugar en la primera porción del intestino delgado, en el duodeno y yeyuno. Se puede realizar de dos formas diferentes, una primera forma pasiva y una segunda activa, mediante un mecanismo combinado de absorción entre el Na^+ y el CO_3H^-, previo intercambio de Na^+ por H^+ con alteración del equilibrio de disociación CO_3H^-/CO_2 (figura 50.7). Al final del yeyuno, la mayor parte del bicarbonato de las secreciones hepáticas y pancreáticas se ha absorbido ya.

Las células epiteliales de la superficie de las vellosidades del íleon, al igual que las que forman la superficie del intestino grueso, tienen una capacidad especial para secretar iones bicarbonato e intercambiarlos por iones cloro, que son así absorbidos. Se trata de un proceso importante, pues proporciona iones bicarbonato alcalinos que se utilizan para neutralizar los productos ácidos formados por las bacterias en el intestino grueso (figura 50.4D). También se secreta en el duodeno bicarbonato hacia la luz para neutralizar los iones hidrógeno del quimo procedente del estómago. A menudo, en las primeras porciones del intestino delgado han de reabsorberse grandes cantidades de iones bicarbonato de la secreción pancreática y biliar.

Ion calcio

Los iones calcio se absorben activamente a lo largo de todo el intestino, pero especialmente en el duodeno y yeyuno, donde lo hacen contra un gradiente de concentración de diez veces. Su velocidad de absorción es muy superior a la de otros iones divalentes, pero 50 veces menor que la absorción de Na^+. La capacidad del intestino para absorber calcio está regulada por factores alimenticios como son el contenido de calcio en la dieta, la edad y gestación y por factores humorales.

El Ca^{2+} penetra en las células epiteliales del intestino a través de canales de Ca^{2+} situados en la membrana luminal a favor de un gradiente de potencial electroquímico (figura 50.8). En la fijación del Ca^{2+}, sobre la superficie interna de la membrana del borde en cepillo, parece participar una proteína integrante de esta membrana llamada **proteína fijadora de Ca^{2+} de la membrana intestinal** (CaIMI o BBCaBP).

El citosol de las células epiteliales del intestino contiene otra proteína fijadora de calcio denominada **calbindina** (CaBP). En los mamíferos, la calbindina tiene un peso molecular cercano a 9.000 y fija dos iones Ca^{2+} con alta afinidad. El contenido de calbindina en las células epiteliales guarda una estrecha relación con la capacidad de absorción de Ca^{2+}. La calbindina permite el paso por el citosol de grandes cantidades de Ca^{2+}, impidiendo que se acumulen altas concentraciones del ion libre y se formen sales insolubles con los aniones intracelulares. Los iones Ca^{2+} también se unen en el citosol a **vesículas de membrana**.

La membrana basolateral contiene dos proteínas transportadoras capaces de expulsar Ca^{2+} de la célula en contra de su gradiente de potencial electroquímico. La **ATPasa/Ca^{2+}** utiliza la energía del ATP para expulsar calcio hacia la sangre. Además, una cantidad menor de Ca^{2+} es transportado a través de la membrana basolateral por un **intercambiador de Na^+/Ca^{2+}**. Las vesículas que contienen Ca^{2+} lo expulsan a través de la membrana plasmática basolateral mediante **exocitosis** (figura 50.8).

La vitamina D es fundamental para el desarrollo de una capacidad normal de absorción de Ca^{2+} por el intestino, favoreciendo su transporte a través de la membrana del borde en cepillo. Esta vitamina también favorece el paso de Ca^{2+} por el citosol al

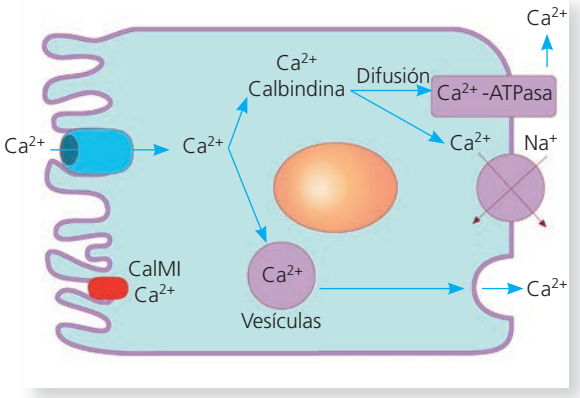


Figura 50.8 Absorción de Ca^{2+} por el intestino delgado. CaIMI, proteína fijadora de Ca^{2+} en la membrana intestinal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

incrementar los niveles de calbindina y acelera el paso de Ca^{2+} por la membrana basolateral al elevar la cantidad de ATPasa/Ca^{2+} en la membrana.

Problemas de malabsorción de calcio se pueden dar en los ancianos por disminución de vitamina D o por menor respuesta a esta. Asimismo, los fármacos que suprimen de forma crónica la secreción gástrica de ClH aumentan la formación de calcio insoluble contribuyendo a su malabsorción. También disminuye la absorción de calcio en la inflamación intestinal y en procesos como la enteropatía por gluten (**celiaquía**) y el **esprue** tropical, por reducción de la superficie del borde en cepillo.

La hormona paratiroidea estimula la vitamina D y por tanto favorece la absorción de calcio. Sin embargo, la calcitonina y las hormonas tiroideas, T3 y T4, reducen la absorción de calcio, disminuyendo su concentración plasmática.

Ion hierro

El hierro se halla presente en la dieta en forma de sales inorgánicas de hierro, y constituye parte de los grupos prostéticos hemo de proteínas como la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos.

El hierro ingerido en forma de grupo hemo con los alimentos de origen animal es transportado a través de la membrana de los enterocitos por un sistema de transporte específico (**transportador de hemo**). Una vez dentro de la célula, el Fe^{2+} del grupo hemo es liberado gracias a la enzima **hemoxidasa**. El hierro que no forma parte del grupo hemo requiere la producción de clorhídrico (ClH) en el jugo gástrico para ser absorbido. La falta de jugo gástrico puede producir anemias. El hierro que se encuentra en forma férrica Fe^{3+} en la luz intestinal es reducido a la forma ferrosa, Fe^{2+}, mediante una **Fe^{3+}-reductasa** de la membrana del enterocito. La mayor parte de la absorción de Fe^{2+} en la membrana luminal del enterocito se produce mediante un **transportador de cationes divalente** (DCT-1) que cotransporta H^+ y Fe^{2+}. Otra forma de absorción se lleva a cabo mediante la **transferrina**, que es secretada por los enterocitos a la luz intestinal; se combina con el Fe^{2+} y es internalizada a continuación. Gran parte de la transferrina, cuando libera el hierro, vuelve a ser secretada hacia la luz. Una vez dentro del enterocito, el Fe^{2+} puede unirse a la **ferririna** o a **proteínas ligadoras de hierro** como: isotransferrina, proteína fijadora del hierro intestinal, proteína fijadora de metales en la mucosa y ferroproteína.

El hierro se almacena en los enterocitos en la ferritina, que es un complejo de gran tamaño constituido por 24 apoferritinas (Pm aproximado de 19.000) en forma de una cubierta hueca que tiene en su interior hasta 4.000 átomos de hierro unidos en forma de sales insolubles de hidróxido y fosfato de hierro.

La última fase, en la absorción, supone el paso del hierro al plasma para fijarse a la **transferrina plasmática**.

Este proceso se realiza por otro transportador de iones llamado **IREG1**. Este transportador se asocia a una oxidasa que contiene cobre (**hefaestina**). En la sangre el Fe^{3+} se liga a la transferrina plasmática y es transportado a las células, fundamentalmente al hígado, donde se almacena unido a la ferritina (figura 50.9).

Hay muchos factores que regulan la absorción de hierro intestinal. Parecen importantes las secreciones gastrointestinales, ya que el ClH que hace soluble al hierro y la bilis, que contiene ácido ascórbico, lo transforma en hierro bivalente favoreciendo su absorción, mientras que los iones bicarbonatos la reducen. La dieta es también un factor muy importante, debido a que el hierro en forma ferrosa se absorbe más fácilmente que en forma férrica. Además, existen en la dieta algunos factores, como azúcares y aminoácidos, que estabilizan el hierro, mientras que otros, como los carbonatos, fosfatos y sobre todo oxalatos, forman con él compuestos insolubles que dificultan en gran medida su absorción.

La vitamina C favorece eficazmente la absorción de hierro al formar con él un complejo soluble y reducir el Fe^{3+} a Fe^{2+}. El hierro asociado a ascorbato o en forma Fe^{2+} presenta menor tendencia a formar complejos insolubles que el Fe^{3+} y, por tanto, se absorbe mejor.

La necesidad de hierro que tenga el organismo, se cree que es uno de los factores más importantes que regulan la absorción del ion. En la deficiencia crónica de hierro o tras una hemorragia, aumenta su capacidad de absorción en el duodeno y yeyuno. El intestino también protege al organismo de las consecuencias de su absorción excesiva. Un mecanismo importante para evitar la absorción excesiva de hierro es su fijación prácticamente irreversible a la ferritina en la célula epitelial del intestino. El hierro fijado a la ferritina no se encuentra disponible para su transporte hacia el plasma y se pierde en la luz intestinal o se excreta con las heces cuando la célula epitelial se descama. La cantidad de apoferritina presente en las células intestinales determina el contenido de hierro que se puede atrapar en su reserva no absorbible. La síntesis de apoferritina es estimulada por el hierro, como mecanismo de protección frente a la absorción de cantidades excesivas de este.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

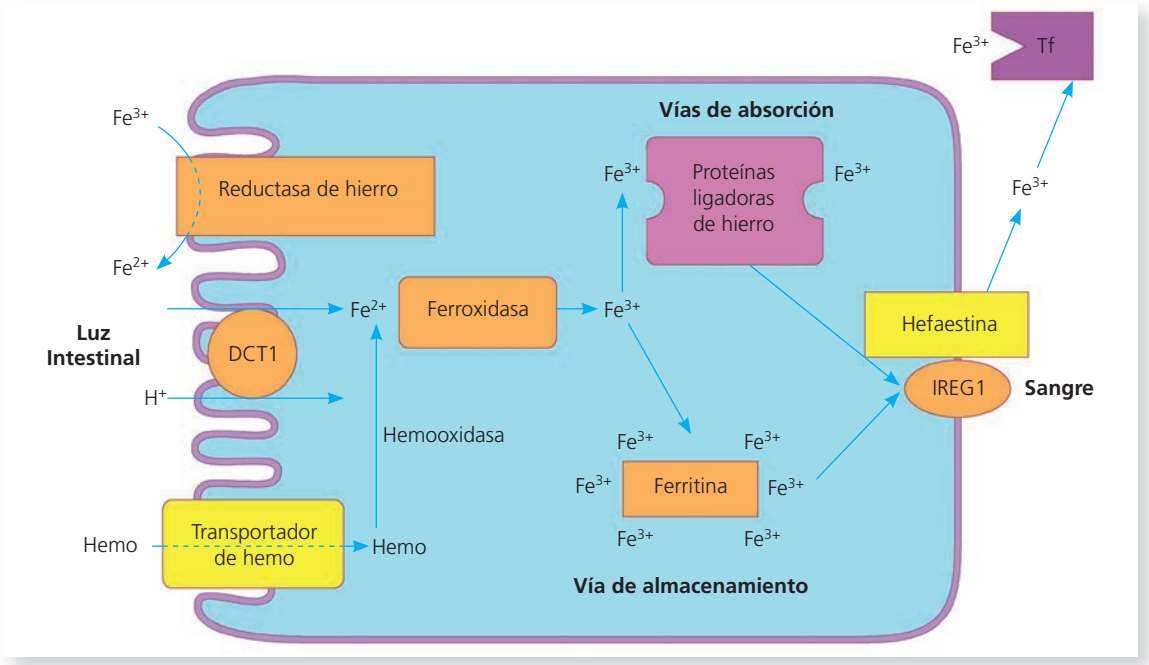


Figura 50.9 Absorción de hierro por el intestino delgado. Tf: transferrina.

El contenido total de hierro del organismo está sometido a regulación a través de un mecanismo de retroalimentación negativo. Cuando las reservas hepáticas de ferritina se encuentran saturadas, el hígado libera un factor regulador denominado **hepcidina**, que inhibe la captación de Fe^{2+} por los enterocitos, y, en consecuencia, impide una sobrecarga de hierro en el organismo.

Otros iones

El magnesio es absorbido a lo largo de todo el intestino delgado. Se absorbe la mitad de lo que se ingiere en la dieta, la otra mitad se excreta. El fosfato es absorbido en todo el intestino delgado y parte de él en forma activa. El cobre se absorbe en el yeyuno, aproximadamente la mitad de la cantidad ingerida. Se secreta en la bilis unido a ciertos ácidos biliares, perdiéndose en las heces.

ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Las vitaminas no son sintetizadas por el organismo, por lo que resulta esencial su absorción intestinal. La mayor parte de las vitaminas hidrosolubles se absorben por difusión, pero también presentan mecanismos específicos de absorción. Así, las vitaminas B, C, biotina, folato y ácido pantoténico, utilizan transportadores específicos en el enterocito. La tiamina o B_1 se absorbe por difusión simple; la riboflavina o B_2 es hidrolizada en el borde en cepillo y posteriormente fosforilada en el interior de la célula y la B_6 tiene que ser hidrolizada antes de absorberse. La biotina (vitamina H) y la riboflavina (vitamina B_2) se absorben por el intestino proximal. Mientras que el ácido fólico, el ácido nicotínico y la tiamina son absorbidos en el intestino medio.

Las denominadas vitaminas liposolubles, D, E, K y A, se encuentran en la luz intestinal emulsionadas con los lípidos y son transportadas a los enterocitos en el interior de las micelas. Una vez liberadas de las micelas en la superficie del borde en cepillo, atraviesan la membrana luminal por difusión simple y en el interior del enterocito entran a formar parte de los quilomicrones y son transportadas por el sistema linfático a la sangre. Las vitaminas A, D y K_2 se absorben de forma pasiva, los carotenos, la vitamina K_1 y el ácido ascórbico se absorben de forma activa.

Absorción de la vitamina B_{12} o cianocobalamina

La mayor parte de la vitamina B_{12} presente en el alimento está unida a proteínas. En el estómago, por acción de la **pepsina** y del **pH ácido**, la vitamina B_{12} queda libre y se une a una **proteína R** que se libera en la saliva y en el jugo gástrico. Las células parietales gástricas secretan una proteína

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

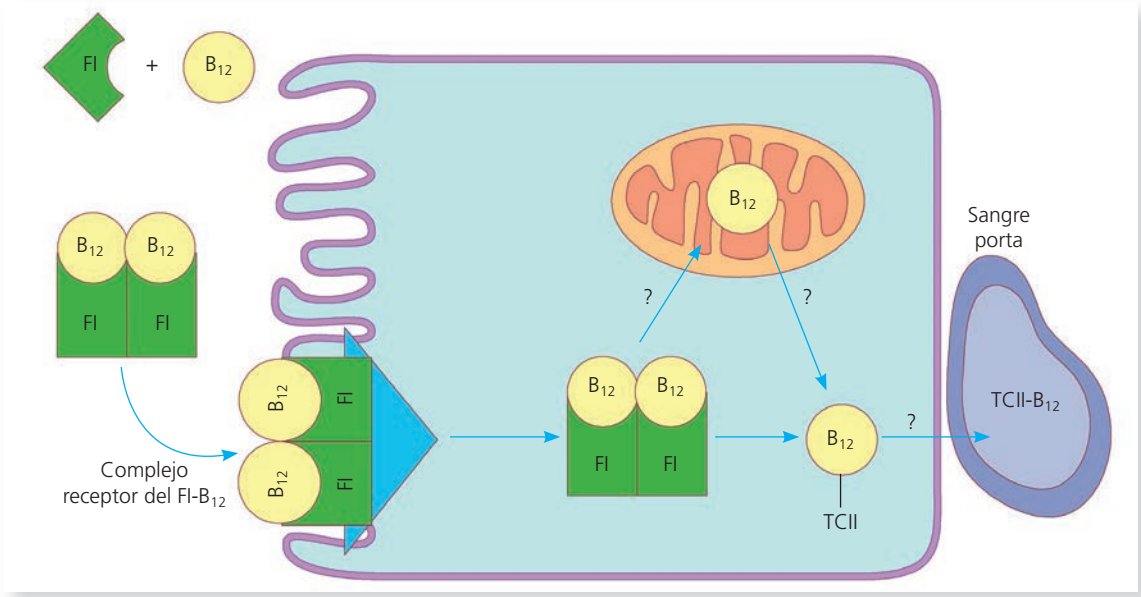


Figura 50.10 Absorción de la vitamina B_{12} por las células epiteliales del íleon. En el sistema porta, la vitamina B_{12} circula unida a la transcobalamina II (TCII). FI: Factor intrínseco.

fijadora de la vitamina B_{12} llamada **factor intrínseco** (FI). En el estómago la mayor parte de la vitamina B_{12} está unida a la proteína R al presentar mayor afinidad por ella que por el FI.

En el intestino, las **proteasas pancreáticas** degradan el complejo formado por la proteína R y la vitamina B_{12}, produciendo la liberación de esta. La vitamina B_{12} es entonces captada por el FI, que es muy resistente a la acción de estas proteasas. La vitamina B_{12} se absorbe por el intestino por un mecanismo de transporte activo específico. Para su absorción por el íleon tiene que estar unida la vitamina al factor intrínseco FI y este complejo formado ser reconocido por un **receptor** situado en el borde en cepillo del enterocito. Dentro de la célula, la vitamina B_{12} se liga a la **transcobalamina II**. Se desconoce el mecanismo mediante el cual el complejo formado por estas dos sustancias sale de la célula por la membrana basolateral y llega al plasma, donde también se encuentra la vitamina unida a una transcobalamina II (figura 50.10). En ausencia de FI solamente un 1-2 % de la vitamina B_{12} puede absorberse. Las bacterias entéricas sintetizan vitamina B_{12} y otras vitaminas del grupo B, pero el epitelio cólico carece de los mecanismos específicos para absorberlas. Un déficit en la absorción de vitamina B_{12} provoca la **anemia perniciosa** y **deficiencias neurológicas sensitivas**.

ABSORCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Solo una pequeña proporción del total de los nucleótidos presentes en la dieta aparecen como moléculas libres, mientras que la mayor parte se encuentra formando ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos son desdoblados a nucleótidos en el intestino por las nucleasas pancreáticas y los nucleótidos son desdoblados a nucleósidos y ácido fosfórico por enzimas localizados en la superficie luminal de las células de la mucosa. Los nucleósidos pueden ser desdoblados en sus carbohidratos componentes y bases purina y pirimidina; estas se absorben por transporte activo.

Por tanto, los nucleósidos son moléculas orgánicas formadas por la unión de un azúcar pentosa, ribosa o desoxirribosa, con una base nitrogenada pirimidínica o púrica. Los nucleósidos naturales pirimidínicos son la uridina, citidina y timidina, y los púricos son la adenosina, inosina y guanosina. Estas moléculas son consideradas tanto nutrientes como moduladores de la homeostasis celular, cuya función principal es la de actuar como precursores de nucleótidos, que son necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos. También participan en el metabolismo energético, siendo precursores de metabolitos ricos en energía como el ATP y el GTP, reguladores metabólicos como el AMP cíclico, intermediarios metabólicos en muchas reacciones biosintéticas como el UDP y coenzimas como la NAD y la FAD.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El paso de los nucleósidos por las membranas celulares se realiza a través de transportadores proteicos. El tipo de transporte puede ser activo (CNT), realizado gracias a un cotransporte de Na^+ a favor de un gradiente electroquímico, o por difusión facilitada (ENT), a favor de un gradiente de concentración químico. Existen tres tipos de transportadores CNT: CNT1, CNT2 y CNT3. Tienen gran afinidad por su sustrato natural. CNT1 transporta predominantemente nucleósidos pirimidínicos y adenosina. CNT2 transporta preferentemente púricos y uridina, mientras que CNT3 transporta ambos grupos químicos. La familia de ENTs está constituida por cuatro miembros: ENT1, ENT2, ENT3 y ENT4. ENT1, ENT2 y ENT3 transportan tanto nucleósidos pirimidínicos como púricos. ENT2 destaca por su gran capacidad para el transporte de bases nitrogenadas. El sustrato predominante para ENT4 es la adenosina. Los transportadores CNT se localizan en la membrana celular apical, mientras que los ENT se localizan en la membrana basolateral de los enterocitos.

ABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Los lípidos o grasas se encuentran en un porcentaje importante en las dietas de los carnívoros y omnívoros, mientras que en las de los herbívoros lo están en una cantidad más reducida. Sin embargo, parece que estos animales tienen capacidad para digerir y absorber lípidos en cantidades mucho más altas de las habituales en sus dietas y, con frecuencia, se añaden suplementos lipídicos a las dietas de los caballos de competición y a las vacas de producción lechera. Los neonatos de todas las especies de mamíferos tienen una gran capacidad para digerir y absorber lípidos, ya que la leche tiene un elevado contenido en grasa.

El lípido más importante de la dieta es el **triglicérido**, que puede ser de origen vegetal o animal. Los triglicéridos están formados por tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol. Otros lípidos importantes en la dieta son el **colesterol** y el **éster de colesterol**, **ceras** de origen vegetal y **fosfolípidos** tanto de origen animal como vegetal. Asimismo, las **vitaminas liposolubles A, D, E** y **K** se absorben junto con otros lípidos en la dieta.

Los lípidos son un problema en el proceso digestivo de un animal ya que no se disuelven en agua, el principal medio en el que se producen los procesos orgánicos, incluida la digestión. La acción detergente es necesaria para emulsionar o disolver los lípidos, de manera que puedan someterse a la acción de los enzimas del intestino. El problema de la solubilidad hace que los mecanismos de digestión y absorción de los lípidos sean diferentes a los de las proteínas e hidratos de carbono. Por ello, la asimilación de los lípidos puede dividirse en cuatro fases: 1) emulsión; 2) hidrólisis; 3) formación de micelas y 4) absorción o transporte.

Digestión

La digestión de los lípidos comienza en la boca. Aquí, por una **lipasa lingual**, secretada por las glándulas de Ebner, y por el proceso de masticación se disminuye el tamaño de las gotas de grasa. En el estómago, la acción de la **lipasa gástrica** provoca la hidrólisis de algunas grasas, dando lugar a la liberación de ácidos grasos que estabilizan la superficie de emulsión de los triglicéridos y estimulan la secreción de **colecistocinina** de la mucosa duodenal.

La mayor parte de la digestión de las grasas comienza en el duodeno y la **lipasa pancreática** es una de las enzimas más importantes que intervienen en este proceso. La lipasa pancreática actúa a un pH entre 6 y 8, por lo que necesita de la liberación de bicarbonato para anular el pH ácido que presenta el quimo que procede del estómago. Las células epiteliales del intestino delgado también producen pequeñas cantidades de **lipasa intestinal**, aunque mucho menos importantes. Además de la lipasa pancreática, la digestión de las grasas necesita la presencia de otro factor del jugo pancreático. Se trata de una proteína de bajo peso molecular llamada **colipasa**, que uniéndose a la superficie sales biliares/lípidos, facilita la interacción de la lipasa sobre los triglicéridos y permite la hidrólisis. La colipasa es secretada en el jugo pancreático en una forma inactiva, siendo activada en la luz intestinal por la **tripsina**. Además de la colipasa, para que la hidrólisis sea eficaz, es necesaria la presencia de **sales biliares** con su acción **emulsionante**. Por tanto, tiene que existir una coordinación de páncreas, hígado y mucosa duodenal. Se ha identificado otra lipasa pancreática que es activada por los ácidos biliares y es la **colesterol esterasa** que representa, en promedio, un 4 % de la proteína total en el jugo pancreático. En adultos, la lipasa pancreática es de 10 a 60 veces más activa, pero a diferencia de esta última, la colesterol esterasa cataliza la hidrólisis de los ésteres de colesterol, los ésteres de vitaminas liposolubles y fosfolípidos y también triglicéridos. La colesterol-esterasa rompe el enlace éster de los ésteres del colesterol para originar un ácido graso y colesterol libre. Las fosfolipasas hidrolizan los fofolípidos en las porciones 1 y 2 (fosfolipasa A_1 y A_2). La fosfolipasa A_2 hidroliza el enlace de la posición 2 de un glicerofosfátido y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

produce, en el caso de la lecitina, un ácido graso y una lisolecitina.

La liberación por las células del duodeno de **colecistocinina**, en respuesta a la presencia de lípidos y proteínas en la luz intestinal, estimula la secreción de jugo pancreático y la contracción de la vesícula biliar. Se produce, asimismo, una apertura del esfínter de Oddi, lo que provoca la salida de la secreción pancreática y biliar a la luz intestinal. Por otra parte, la llegada del quimo ácido al duodeno estimula la secreción de la hormona **secretina** y esta, a su vez, favorece la liberación del jugo pancreático rico en bicarbonato.

Las grasas son relativamente insolubles, lo cual limita su capacidad de cruzar la capa inmóvil y llegar a la superficie de las células mucosas. Sin embargo, en el intestino delgado experimentan **emulsificación** en partículas finas por la acción detergente de los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y los monoglicéridos. Cuando es grande la concentración de los ácidos biliares en el intestino, como ocurre después de la contracción de la vesícula biliar, los lípidos y las sales biliares interactúan de manera espontánea para formar **micelas**. Las micelas, como las moléculas de las sales biliares, tienen porciones hidrófobas e hidrófilas, pudiendo actuar de una parte con los lípidos y de otra con el medio acuoso intestinal, haciendo así solubles las estructuras que de otra forma serían insolubles. Las micelas son agregados multimoleculares de sales biliares, monoglicéridos, ácidos grasos y colesterol en sus centros hidrófobos. La formación micelar **solubiliza** más los lípidos y proporciona un mecanismo para su transporte hacia la mucosa intestinal.

Las micelas, una vez formadas, se ponen en contacto con las microvellosidades de la membrana duodenal. En esta zona existe una barrera acuosa con un pH bajo, lo que provoca rotura de la micela debido a que los ácidos grasos no son solubles en ese medio. Los ácidos grasos entonces penetran en la membrana celular, por su solubilidad en ella, de forma pasiva o utilizando transportadores específicos. También existen transportadores que exportan determinados lípidos de regreso hacia la luz, limitando así su disponibilidad cuando se administran por vía oral. Este es el caso de los esteroles vegetales y también del colesterol. Las sales biliares por su parte no penetran en la célula, sino que llegan al íleon donde se absorben de forma activa formando parte del **ciclo enterohepático**.

Absorción de lípidos y formación de quilomicrones

El procesamiento de los ácidos grasos en los enterocitos depende de su tamaño. Los ácidos grasos que contienen menos de 10 a 12 átomos de carbono son lo suficientemente hidrosolubles para pasar a través del enterocito sin modificarse y son transportados activamente hacia la sangre de la vena porta. Circulan como ácidos grasos libres (no esterificados). Los ácidos grasos que contienen más de 10 a 12 átomos de carbono son demasiado insolubles para esto. Son reesterificados a triglicéridos en los enterocitos. La mayor parte de los triglicéridos se forma por la activación de los 2-monoglicéridos absorbidos, principalmente en el retículo endoplasmático liso. Sin embargo, parte del triglicérido se origina a partir de glicerofosfato, el cual, a su vez, es un producto del catabolismo de la glucosa. El glicerofosfato también es convertido en glicerofosfolípido. La acilación de glicerofosfato y la formación de lipoproteínas ocurren en el retículo endoplasmático rugoso. Parte del colesterol absorbido también es esterificado.

Una vez formados de nuevo los triglicéridos, se agregan dentro del retículo endoplasmático en glóbulos, junto con el colesterol y los fosfolípidos absorbidos y cantidades pequeñas de colesterol y fosfolípidos sintetizados de nuevo. Los fosfolípidos se distribuyen en estos glóbulos con la porción lipídica hacia el centro y las porciones polares hacia la superficie; esto hace que los glóbulos sean miscibles en los líquidos de la célula. Además, parte de la superficie de cada glóbulo queda cubierta por cantidades pequeñas de **betalipoproteínas** sintetizadas también por el retículo endoplasmático, y de esta manera el glóbulo difunde por la membrana basolateral, mediante un fenómeno de **exocitosis**, hacia la linfa del quilífero central de la vellosidad. Estos glóbulos se llaman en este momento **quilomicrones**. La betalipoproteína es esencial para la exocitosis celular de los quilomicrones, ya que esta proteína es necesaria para fijar el glóbulo de grasa a la membrana celular antes de su expulsión (figura 50.11).

La mayor absorción de los ácidos grasos de cadena larga sucede en las porciones superiores del intestino delgado, pero también se absorben algunas cantidades apreciables en el íleon. Con un consumo moderado de lípidos, se absorben el 95 % o

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

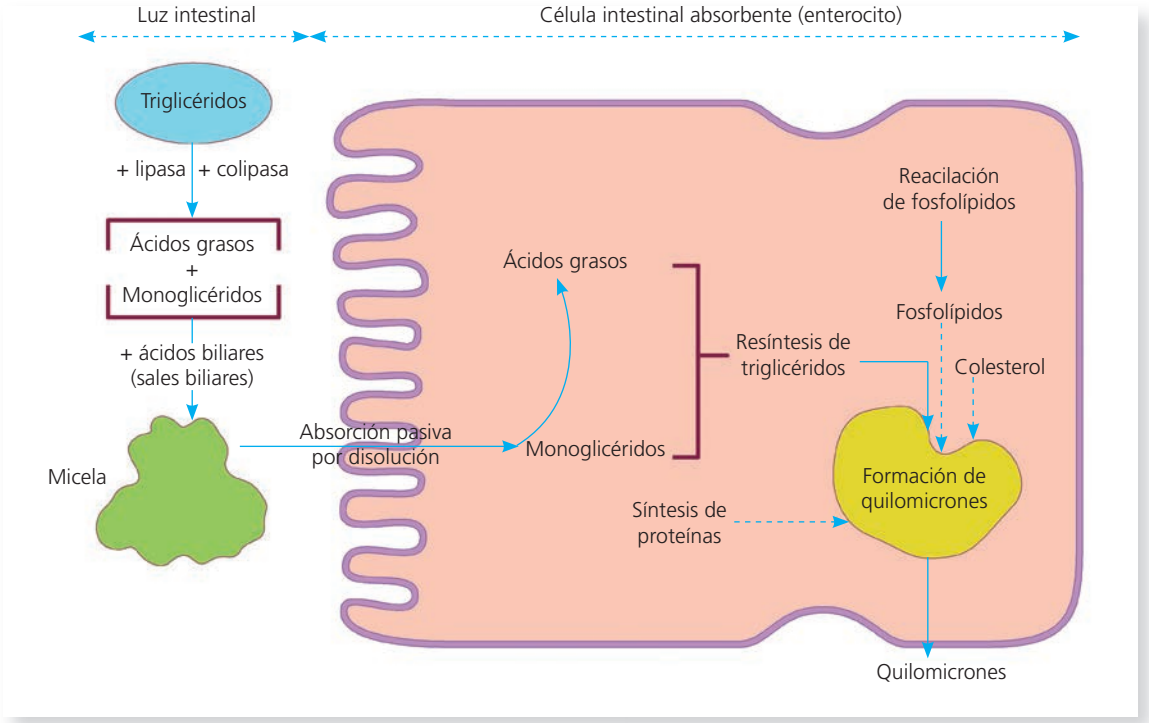


Figura 50.11 Transporte de triglicéridos por el intestino delgado.

más de los lípidos ingeridos. Sin embargo, al nacer y en los lactantes, solo se absorben entre un 10 a un 15 % de los lípidos ingeridos al no estar los procesos que intervienen en la absorción de las grasas completamente maduros.

Absorción de ácidos grasos de cadena corta por el colon

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que se producen en el colon y se absorben en esa porción del intestino tienen cada vez más importancia. Son ácidos débiles de 2 a 5 carbonos formados por alrededor de un 60 % de acetato, 25 % propionato y 15 % butirato. Se forman por la acción de las bacterias colónicas sobre los carbohidratos complejos, los almidones resistentes y otros compuestos de la fibra alimentaria; es decir, el material que no se digiere en el tubo digestivo alto y entra en el colon.

Los SCFA absorbidos son metabolizados y contribuyen en grado importante al consumo calórico total. Además, también ejercen un efecto trófico sobre las células epiteliales del colon, combaten la inflamación y son absorbidos en parte por un intercambio por H^+, ayudando a mantener el equilibrio ácido-básico. Los SCFA son absorbidos mediante transportadores específicos presentes en las células epiteliales del colon. Estos ácidos grasos también favorecen la absorción de Na^+, aunque no se ha establecido aún el mecanismo preciso para la absorción acoplada de Na^+-SCFA.

ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS

Digestión

Los carbohidratos constituyen la principal fuente de calorías. El almidón vegetal, la amilopectina, es la principal fuente de carbohidratos en la mayoría de las dietas de los mamíferos. El glucógeno, de origen vegetal, es consumido en proporciones mucho menores. La amilopectina es una molécula ramificada de monómeros de glucosa, de elevado peso molecular ($>10^6$). Una porción más pequeña del almidón de la dieta está constituida por la amilosa, de peso molecular inferior ($<10^5$), que es un polímero lineal de glucosa con enlaces α-1, 4. Por otro lado, la celulosa es un polímero de glucosa unida por enlaces β-1, 3. Las enzimas intestinales no pueden hidrolizar los enlaces β-glucosídicos; por lo tanto, la celulosa y otras moléculas con enlaces β-glucosídicos no son digeridas y forman parte de la fibra de la dieta. La fibra puede ser digerida por las bacterias del colon o evacuada sin modificar, aumentando así el volumen de las heces. La sacarosa (azúcar de mesa) y la lactosa (azúcar de la leche)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

son los principales disacáridos de la dieta, mientras que la glucosa y la fructosa son los principales monosacáridos.

La digestión de los polisacáridos comienza en la boca por acción de la **amilasa salival** o **ptialina**. Una vez que la amilasa salival llega al estómago, se inactiva por el pH ácido y no se digieren más los carbohidratos. Por las secreciones pancreáticas, todos los polisacáridos son convertidos en oligosacáridos. Estos posteriormente son digeridos por las enzimas situadas en la membrana del borde en cepillo del epitelio duodenal y yeyunal. Las principales oligosacaridasas del borde en cepillo son la **lactasa**, que hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa; la **sacarasa**, que escinde la sacarosa en fructosa y lactosa; la **α-dextrinasa** (isomaltasa), que desramifica las dextrinas α-limite, y la **glucoamilasa**, que escinde los maltooligosacáridos en unidades de glucosa. La actividad de estas cuatro enzimas es máxima en el borde en cepillo del yeyuno proximal.

En la mayoría de los mamíferos y en muchos grupos étnicos humanos la actividad de la lactasa intestinal es considerable en el neonato, luego declina a bajos niveles durante la infancia y la edad adulta. Las bajas concentraciones de lactasa se relacionan con intolerancia a la leche (**intolerancia a la lactosa**). La mayoría de los europeos y sus descendientes estadounidenses tienen actividad lactasa en la vida adulta. La frecuencia de la deficiencia de lactasa en Europa del norte y occidental es de alrededor a un 15 %. Sin embargo, la frecuencia en personas de raza negra, indios americanos, asiáticos y poblaciones mediterráneas es de entre 70-100 %. Cuando estas personas ingieren productos lácteos, no pueden digerir la lactosa de manera suficiente y se presentan síntomas como meteorismo, dolor, flatulencia y diarrea por los osmoles de lactosa no absorbidos, que son digeridos ulteriormente por bacterias cólicas.

Absorción

El duodeno y el yeyuno proximal tienen la mayor capacidad de absorción de azúcares. Los monosacáridos de la dieta que se absorben con mayor facilidad son la glucosa, la galactosa y la fructosa.

La D-glucosa y la D-galactosa son absorbidas de forma activa a través del borde en cepillo de los enterocitos mediante un transporte activo secundario acoplado al Na^+. Sus formas isoméricas L se absorben pasivamente. El Na^+ y la glucosa o la galactosa son transportados al interior celular por medio de una proteína de membrana común que tiene dos sitios de unión, uno para el Na^+ y otro para el azúcar. Esta proteína, situada en el borde en cepillo del enterocito, se denomina SGLT1. Es imprescindible la presencia de Na^+ para la absorción de estos azúcares. La glucosa y la galactosa entran al interior del enterocito aprovechando el gradiente electroquímico creado por el Na^+, que previamente ha salido de la célula por la membrana basolateral mediante una ATPasa Na^+/K^+. La energía necesaria para este proceso se obtiene de la hidrólisis del ATP (figura 50.12 y 50.13).

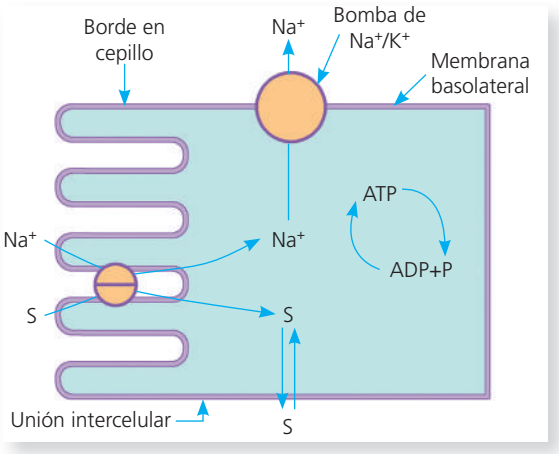


Figura 50.12 Transporte activo secundario, dependiente de Na^+, de azúcares y aminoácidos a través del intestino delgado.

La fructosa no utiliza el sistema de transporte del borde en cepillo de la glucosa y galactosa. Su absorción no está ligada al Na^+; su transporte es por difusión facilitada a través de una proteína transportadora denominada GLUT5. Parte de la fructosa es convertida en glucosa en las células de la mucosa (figura 50.13).

La glucosa, la galactosa y la fructosa abandonan la célula del epitelio intestinal, hacia la sangre, a través de la membrana basolateral. Para ello, utilizan una proteína transportadora, GLUT2, independiente de Na^+ y a favor de gradiente (figura 50.13). Este sistema de difusión facilitada de la membrana basolateral presenta selectividad por el sustrato, de tal manera que de mayor a menor afinidad se pueden clasificar los sustratos en el siguiente orden: glucosa > galactosa > fructosa.

ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS

Digestión

Las proteínas son una fuente de aminoácidos, un componente esencial en las dietas animales. Las proteínas de la dieta son de origen animal y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

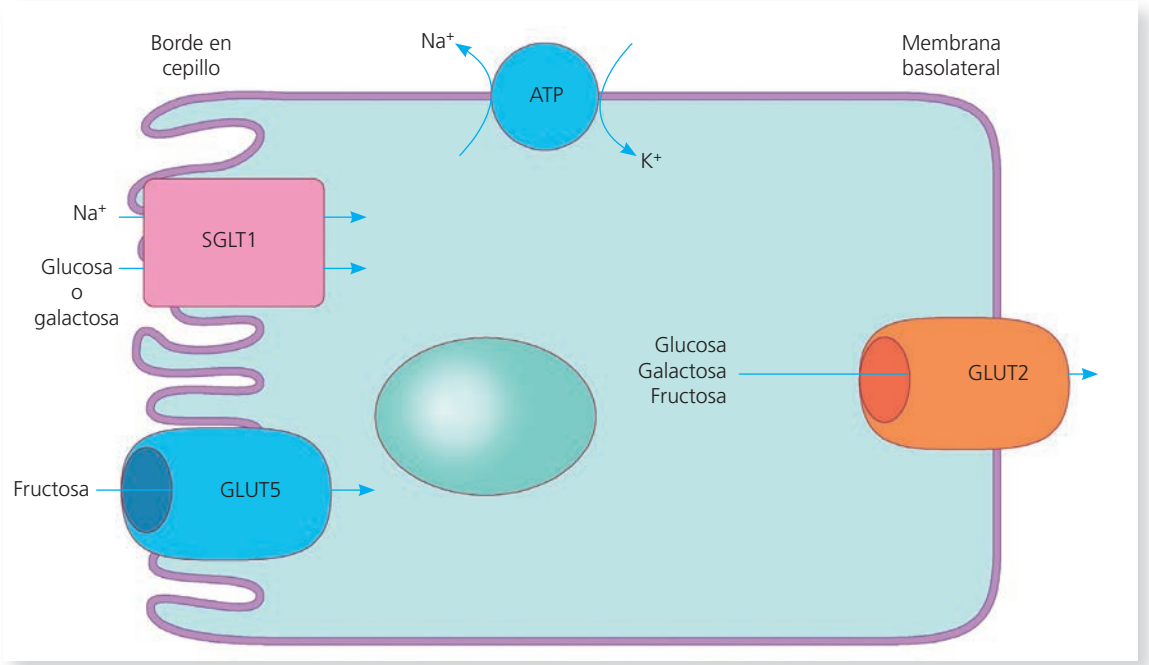


Figura 50.13 La glucosa y la galactosa penetran en las células epiteliales del intestino delgado en contra de su gradiente de concentración a través del transportador SGLT1. El transporte facilitado de la fructosa se lleva a cabo por el transportador GLUT5. Los tres monosacáridos abandonan la célula por la membrana basolateral mediante difusión facilitada por GLUT2.

vegetal. Las proteínas, a diferencia de los lípidos y de los hidratos de carbono, no constituyen una reserva energética, porque forman parte integral de los tejidos como proteínas estructurales, como transportadores o como enzimas. La mayoría de las proteínas ingeridas en la dieta son susceptibles de ser digeridas y posteriormente absorbidas.

La principal diferencia entre la digestión de las proteínas y la de los hidratos de carbono es el número de diferentes enzimas involucradas en el proceso. El número de enzimas involucradas en la digestión proteica es relativamente mayor, dado que las proteínas están formadas por una infinidad de combinaciones de hasta 20 tipos diferentes de aminoácidos. Por tanto, para realizar su digestión necesitan diferentes enzimas proteolíticas que hidrolicen los enlaces entre los tipos específicos de aminoácidos.

En el estómago, por medio de la **pepsina**, comienza la digestión de las proteínas, aunque la proporción de hidrólisis es variable y no es tan importante como la que se produce en el duodeno y demás partes del intestino delgado. Las proteasas del jugo pancreático cumplen un papel fundamental en la digestión de las proteínas. Las más importantes son la **tripsina**, la **quimiotripsina**, las **carboxipeptidasas A y B** y la **elastasa**. El jugo pancreático contiene estas enzimas en forma de proenzimas inactivas. La enzima **enterocinasa** secretada por la mucosa del duodeno y yeyuno convierte el tripsinógeno en tripsina activa. La tripsina activa a su vez el tripsinógeno y también transforma el quimiotripsinógeno, las procarboxipeptidasas A y B y la proelastasa en sus enzimas activas. La deficiencia de enterocinasa se presenta como una anomalía congénita y desencadena una desnutrición proteínica. Las carboxipeptidasas del páncreas son exopeptidasas que hidrolizan los aminoácidos en los extremos carboxilo de los polipéptidos. Algunos aminoácidos libres son liberados en la luz intestinal, pero otros se liberan en la superficie celular por las aminopeptidasas, las carboxipeptidasas, las endopeptidasas y las dipeptidasas presentes en el borde en cepillo de las células de la mucosa. El 50 % aproximadamente de las proteínas son digeridas y absorbidas en el duodeno. El borde en cepillo del intestino delgado también presenta **peptidasas.**

Los principales productos de la digestión de las proteínas por las proteasas pancreáticas y las proteasas del borde en cepillo son pequeños péptidos (dipéptidos y tripéptidos) y aminoácidos libres que, a continuación, pueden absorberse a través de la membrana del enterocito mediante un transporte mediado por transportador específico. Los dipéptidos y tripéptidos se hidrolizan ulteriormente hasta

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sus aminoácidos constituyentes dentro del enterocito por **peptidasas citosólicas**. El paso final es la transferencia de los aminoácidos libres a través de la membrana plasmática basolateral hasta el sistema portal. Las **peptidasas del borde en cepillo**, por su parte, son activas en su mayor parte sobre los péptidos de cuatro o más aminoácidos. Los niveles de estas enzimas no están uniformemente distribuidos a lo largo del intestino, habiendo también diferencias claras en la distribución entre diferentes especies.

Absorción

Proteínas intactas y grandes péptidos

Los seres humanos no absorben una cantidad de proteínas que resulte significativa para su nutrición, pero sí importante para desencadenar respuestas inmunitarias. El intestino neonatal de rumiantes y roedores tiene una gran capacidad para absorber específicamente las inmunoglobulinas presentes en el calostro, lo cual tiene una importancia vital para el desarrollo de la inmunocompetencia normal en los animales. Estas proteínas del tipo IgA cruzan el epitelio mamario mediante transcitosis y entran en la circulación del lactante desde el intestino, confiriendo una inmunidad pasiva contra las infecciones. La absorción es mediante endocitosis y exocitosis subsiguiente.

La absorción de proteínas intactas disminuye netamente después del destete, pero los adultos aún absorben cantidades pequeñas de ellas. Las proteínas extrañas que entran en la circulación provocan la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo, que ocurre durante la entrada subsiguiente de una mayor cantidad de la misma proteína pudiendo desencadenar alergias. Por consiguiente, la absorción de proteínas desde el intestino puede explicar la manifestación de síntomas alérgicos después de consumir determinados alimentos.

La absorción de antígenos proteínicos, sobre todo proteínas bacterianas y virales, ocurre en las células M, que son células especializadas del epitelio intestinal superpuestas a agregados de tejido linfoide (placas de Peyer). Estas células transmiten los antígenos a las células linfoides y se activan los linfocitos. Los linfocitos activados entran a la circulación, pero después regresan a la mucosa intestinal y a otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a la exposición subsiguiente al mismo antígeno.

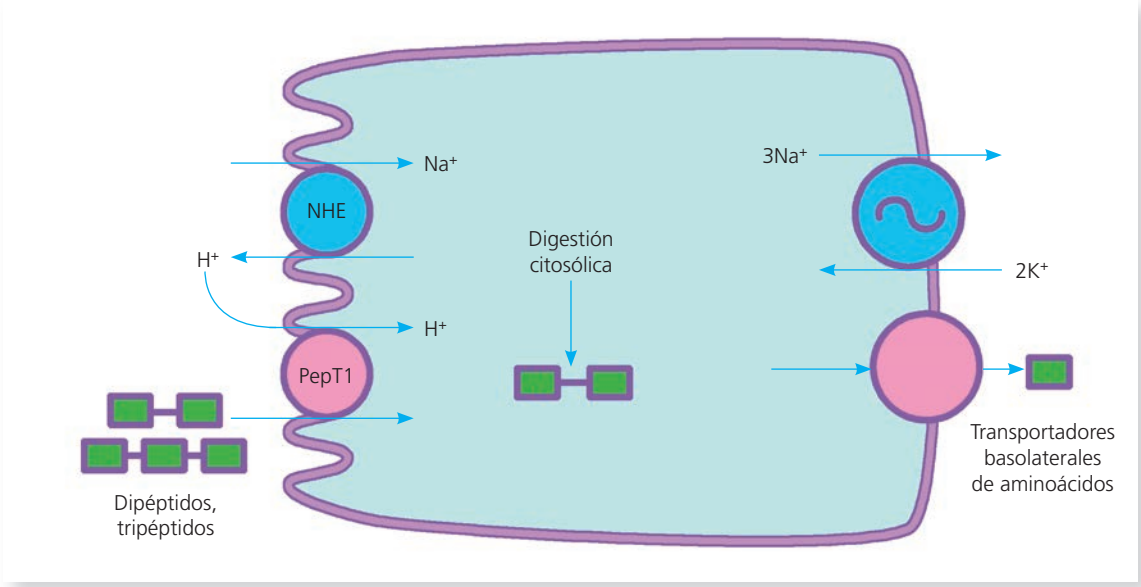


Figura 50.14 Absorción de péptidos cortos en las células intestinales. Los péptidos son absorbidos junto con el H^+ suministrado por intercambiador apical de Na^+/H^+ (NHE) por el transportador de péptido 1 (PepT1). Los péptidos absorbidos son digeridos por las proteasas citosólicas y los aminoácidos no utilizados por la célula epitelial son transportados hacia la circulación sanguínea por una serie de proteínas situadas en la membrana basolateral.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Esta inmunidad secretora en un mecanismo de defensa importante.

Absorción de pequeños péptidos

Péptidos pequeños, dipéptidos y tripéptidos son transportados específicamente a través de la membrana del borde en cepillo a una velocidad superior a la de los aminoácidos sencillos. Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados hacia los enterocitos por un sistema conocido como PepT1 (o transportador del péptido 1), que depende directamente de H^+ en lugar de Na^+ (figura 50.14). Hay muy poca absorción de péptidos más grandes. En los enterocitos, los aminoácidos liberados de los péptidos por la hidrólisis intracelular, más los aminoácidos que se absorben de la luz intestinal por el borde en cepillo son transportados fuera de los enterocitos por la membrana basolateral, al menos por cinco sistemas de transporte. Desde allí, pasan a la sangre portal hepática.

Absorción de aminoácidos

Los L-aminoácidos se absorben más rápidamente que los D-isómeros correspondientes. Los D-aminoácidos se cree son absorbidos únicamente por difusión pasiva, mientras que los de la forma L son transportados fuera de la luz intestinal, preferentemente de forma activa. Al menos siete sistemas de transporte diferentes llevan aminoácidos hacia los enterocitos. Cinco de estos sistemas cotransportan Na^+ y aminoácidos. Dos de estos cinco sistemas también necesitan iones Cl^-. Los otros dos sistemas de transporte son Na^+ independientes. Los aminoácidos que atraviesan la membrana del borde en cepillo por transporte Na^+-independiente lo pueden hacer por dos sistemas: el sistema L, que transporta aminoácidos neutros, y el sistema que transporta aminoácidos catiónicos como la lisina.

La entrada de aminoácidos por transporte Na^+-dependiente va acoplada al Na^+ y su mecanismo es similar al transporte activo secundario de la glucosa/Na^+ (figura 50.12). Existen al menos tres transportadores Na^+-dependientes: el sistema NBB, que transporta la mayoría de los aminoácidos neutros; el sistema PHE, que transporta fundamentalmente fenilalanina y metionina, y el sistema IMINO, que transporta exclusivamente aminoácidos (prolina e hidroxiprolina) y MeAIB. Por el borde basolateral, los aminoácidos utilizan al menos cinco sistemas de transporte, entre los que se encuentran varios sistemas: Na^+-independiente, denominado L, y Na^+-dependiente, A (aminoácidos polares de cadena corta) y ASC (alanina, serina y cisteína). La absorción de aminoácidos es rápida en el duodeno y el yeyuno. Por el íleon se absorbe muy poca cantidad, dado que la mayor parte de los aminoácidos se absorben en las porciones anteriores.

Alrededor del 50 % de la proteína digerida proviene de los alimentos que se ingieren, 25 % de las proteínas presentes en los jugos digestivos y 25 % de las células de la mucosa descamadas. Solamente 2 a 5 % de la proteína presente en el intestino delgado escapa de la digestión y de la absorción. Parte de esta es digerida tarde o temprano por la acción de las bacterias del colon. La mayor parte de la proteína que se encuentra en las heces no es de origen alimentario, deriva de bacterias y de residuos celulares.

La **enfermedad de Hartnup** es un trastorno hereditario poco frecuente, en el que existe una deficiencia de una de las principales proteínas transportadoras de aminoácidos neutros en el borde en cepillo del intestino delgado y en el túbulo renal proximal. No obstante, estos pacientes no sufren malnutrición, debido a que los aminoácidos neutros afectados se absorben bien como componentes de dipéptidos y tripéptidos en la zona superior del intestino delgado.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, J.M. y Van Itallie, C.M. "Physiology and function of the tight junction". *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009; 1: 1-16.
- Balda, M.S. y Matter, K. "Tight junctions at a glance". *Journal of Cell Science.* 2008; 121 (22): 3677-3682.
- Berne & Levy. "Digestión y absorción", Capítulo 35. En: *Fisiología* 6ª ed., 2009, Elsevier.
- Best & Taylor. "Digestión y absorción", capítulo 36. En: *Bases fisiológicas de la práctica médica*, 14ª ed., 2010, Médica Panamericana.
- Cunningham, J.G. y Klein, B.G.F. "Digestión y absorción: los procesos no fermentativos". En: *Fisiología Veterinaria,* 5ª ed, 2014. Elsevier.
- Fox, S.I. "Aparato digestivo", capítulo 18. En: *Fisiología Humana*. 12ª ed., 2014, McGraw-Hill-Interamericana.
- Ganong. "Digestión, absorción y principios nutricionales", capítulo 26. En: *Fisiología Médica*, 25ª ed, 2016. McGraw-Hill-Interamericana.
- García Sacristán, A. "Procesos de absorción intestinal", capítulo 48. En: *Fisiología Veterinaria*, 1ª ed., 1996, McGraw-Hill-Interamericana.
- Guyton & Hall. "Digestión y absorción en el tubo digestivo", capítulo 65. En: *Tratado de Fisiología Médica*, 13ª ed., 2016, Elsevier.
- Hernández , K. y Massieu, L. *Fisiología funcional de los animales. Transporte transmembranal*. 2ª ed., 2008, Editorial siglo XXI.
- Long, M.S. y Chesire, E. *Lo esencial en aparato digestivo*. 2ª ed., 2004, Elservier.
- Marcarulla, J.M. y Goñi, F.M. *Bioquímica humana: curso básico*. 2ª ed., 2000, Editorial Reverté, Barcelona.
- Mezquita. "Digestión y absorción", capítulo 22. En: *Fisiología Médica: Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico*, 2011, Editorial Médica Panamericana.
- Netter, M.D. "Funciones secretora, digestiva y absortiva del intestino delgado", capítulo 105. En: *Gastroenterología*, 2006, Editorial Masson.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte VIII
Sistema endocrino

Coordinador:
Luis Felipe de la Cruz Palomino

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 51

Concepto y definición de endocrinología. Biosíntesis y transporte de hormonas

Luis Felipe de la Cruz Palomino

Contenidos:

- **Concepto y clasificación de las hormonas.**
- **Síntesis y secreción hormonal.**
- **Transporte de las hormonas.**
- **Metabolismo de las hormonas.**
- **Regulación hormonal.**
- **Funciones de las hormonas.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los organismos pluricelulares, con distintos tipos de tejidos especializados en funciones diferentes, necesitaban un sistema de comunicación entre ellos para poder coordinar sus actividades. En su libro *Fisiología Especial*, el profesor Morros Sardá ya establecía que la adaptación mutua de los funcionalismos orgánicos condiciona la unidad funcional. La vida no sería posible entre grupos celulares que se asocian en diferentes órganos sin una armonía fisiológica.

Durante mucho tiempo se creyó que en el gobierno de las funciones orgánicas intervenía solamente el sistema nervioso; la sangre se consideraba como un vehículo para llevar los alimentos a las células y que transportaba los productos catabólicos hasta los encargados de excretarlos.

Fue Berthold, en 1849, el primero que realmente pensó que podrían existir correlaciones humorales. Este autor, con sus experimentos realizados en gallos, demostró que, a pesar de la resección completa de todas las conexiones nerviosas de la glándula genital, el apetito sexual persistía y se conservaba, así como los caracteres sexuales secundarios. Esto se oponía al pensamiento anterior, según el cual la libido y los caracteres sexuales eran determinados por excitaciones que, partiendo de células glandulares genitales, llegaban al cerebro a través de los nervios periféricos y, de allí, según el órgano central tuviera una disposición masculina o femenina, partían a su vez corrientes centrífugas que estimulaban el desarrollo de las células del organismo en el sentido del sexo correspondiente.

Claude Bernard vio confirmada con estas experiencias su antigua teoría, sosteniendo que las glándulas del cuerpo, además de los jugos que vierten al exterior, ceden a la sangre determinadas sustancias que pueden influir también sobre otros órganos. Este autor habló por primera vez de secreción interna, entendiendo por tal diversas materias que los órganos vierten a la sangre, ya tengan como fin la nutrición (como la glucosa que elabora el hígado), otros fines biológicos más complejos, como los lipoides, o como meras excretas, no sin acción sobre el resto del organismo como la urea, ácido carbónico, etc. Pero, aparte de estas sustancias, se vierten en el medio interno elaborados por glándulas especiales productos capaces de provocar a distancia un acto fisiológico a modo de *mensajeros químicos,* según la expresión de Starling, constituyendo las secreciones internas propiamente dichas. Claro está que desde la mera producción de metabolitos vulgares hasta la elaboración de sustancias perfectamente específicas se da una transición muy gradual.

Sistema endocrino
Endocrinología: Estudio de las glándulas endocrinas y sus secreciones.
Glándula endocrina: Un grupo de células que secretan moléculas "mensajero" directamente en el torrente sanguíneo.
Hormona: La molécula bioactiva "mensajera" secretada por una glándula endocrina en la sangre.

Starling designa con el nombre de hormonas a los productos elaborados por las glándulas de secreción interna (del griego *hormon*, que significa excitante); más tarde, Abderhalden, según indicaciones de Roux, los denominó *increciones o increpas,* en contraposición a las excretas que el organismo vierte al exterior. Con el término de *parahormonas,* Gley designa productos que no tienen un centro único de origen, ni son elaborados en virtud de una función especial, representando más bien sustancias excrementicias que gozan de acción excitante para algunos aparatos. Así, el anhídrido carbónico que excita el centro respiratorio es una *parahormona,* lo mismo que la urea, que actúa como un diurético excitando el riñón por donde es eliminada.

El establecimiento de un doble gobierno orgánico, cuya máxima especialización se observa en los seres superiores, no presupone la existencia de dos mecanismos independientes: glándulas endocrinas y sistema nervioso se influyen mutuamente. Pi Suñer, que con gran acierto se ocupó de este problema, dividía las acciones neurohormonales en coincidentes, cuando el influjo nervioso y el hormonal son simultáneamente precisos para la realización de la función, y paralelas, cuando puede realizarse indistintamente por una excitación hormonal o nerviosa. El sistema endocrino está formado por todos aquellos órganos que se encargan de producir y secretar sustancias, denominadas hormonas, hacia al torrente sanguíneo con la finalidad de actuar como mensajeros, de forma que se regulen las actividades de diferentes partes del organismo.

Sistema endocrino	Sistema nervioso
Libera mensajeros químicos en sangre.	Libera neurotransmisores a través de la sinapsis.
Efecto en muchas células diana repartidas.	Efecto restringido a las células inervadas.
El efecto se llevará a cabo durante un tiempo relativamente largo, puede variar desde segundos a días.	El efecto se genera en milisegundos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La homeostasis y la actividad metabólica están coordinadas por las comunicaciones que facilitan los sistemas nervioso y endocrino; además, este último desempeña un papel muy importante de asistencia en el inicio y la regulación de los procesos de crecimiento, desarrollo, maduración y envejecimiento de los seres pluricelulares, cuya máxima expresión se observa en los vertebrados superiores. Este sistema de regulación química o biorregulación incluiría de manera genérica a todas las células del organismo que usan mensajeros químicos para comunicarse con otras células. En el esquema de comunicación clásico existe una fuente emisora (glándula endocrina o neuroendocrina) que integra una información, un transmisor (hormona), un canal de transmisión (el sistema circulatorio) y un receptor o tejido diana. La comunicación debe ser eficiente y segura, debe proporcionar información fiable, coordinada y controlada. La comunicación deficiente supondría alteraciones (patologías) características, que ponen en peligro la subsistencia y el desarrollo del ser vivo (figura 51.1).

El sistema endocrino es un elemento fundamental en la adaptación de los organismos a los cambios tanto del medio interno, como del medio ambiente que los rodea. Este sistema en los animales superiores está compuesto de una serie de estructuras anatómicas: 1) glándulas endocrinas o glándulas de secreción interna, ya que no poseen conductos para secretar sus productos, como son la adenohipófisis, tiroides, paratiroides, adrenales y gónadas; 2) algunas estructuras temporales con acciones endocrinas como la placenta, folículos ováricos y cuerpo lúteo; 3) partes del sistema nervioso que comprenden núcleos hipotalámicos, partes del sistema nervioso central y neurohipófisis; 4) conjuntos celulares con acciones endocrinas como células peptidérgicas del tracto gastrointestinal, islotes de Langerhans y otras en tejidos hepáticos y endoteliales, y 5) otros órganos, entre los que se incluye el corazón, timo, riñones, etc.

El sistema endocrino no actúa de forma estanca e independiente, sino que se interrelaciona continuamente con el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune. Las células de estas estructuras endocrinas sintetizan unas sustancias denominadas hormonas. Estos mensajeros químicos facilitan la información entre distintas poblaciones celulares del ser vivo, actuando sobre células efectoras, las cuales poseen proteínas específicas, receptores donde se unen para desarrollar más tarde su acción y provocar la respuesta biológica (figura 51.2).

El sistema endocrino se organiza necesariamente de forma jerárquica en diferentes ejes, con sus

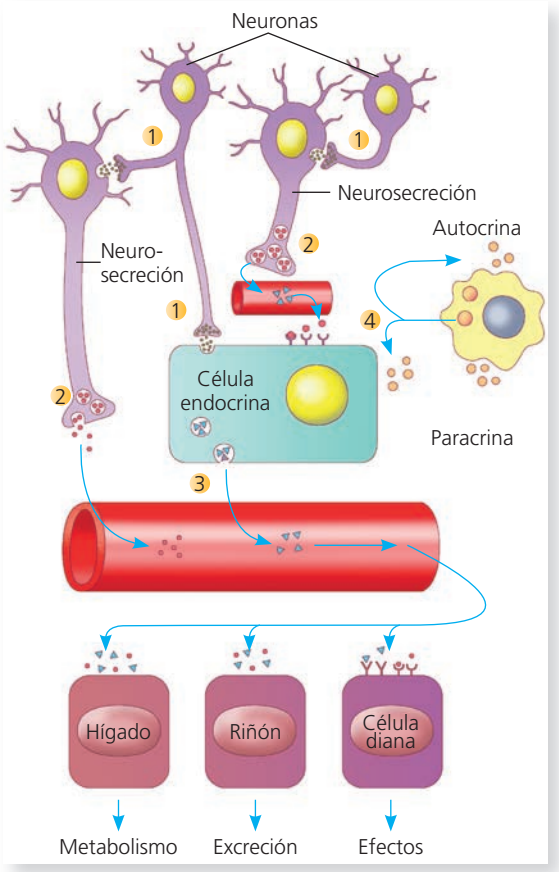


Figura 51.1 Comunicación mensajeros químicos/bioreguladores. **1)** Neurotransmisores. **2)** Neurohormonas. **3)** Hormonas. **4)** Reguladores paracrinos y autocrinos.

propias hormonas y sistemas de regulación, aunque la mayoría de ellos se encuentran interrelacionados. Fundamentalmente un eje endocrino está organizado en diferentes niveles: el **nivel primero** corresponde al sistema nervioso y neuroendocrino (sistema límbico-hipotalámico-hipofisario, pineal, etc.), donde se organiza e integra la información procedente de diferentes vías (hormonales, nerviosas y neurohormonales) y sale información mensajero químico que controla al nivel inferior inmediato o segundo nivel. El **segundo nivel** está formado por las glándulas endocrinas, denominadas periféricas. De este nivel salen mensajeros químicos que interactúan con el tercer nivel. El **tercer nivel** se corresponde con los órganos diana, objetivo final de todo el eje (por ejemplo, eje hipotálamo-hipófisis-gónadas) (figura 51.3).

La era de la bioquímica en la endocrinología empieza aproximadamente en el inicio de la década de los 60 y se extiende hasta ahora. La disponibilidad de radioisótopos carbono, hidrógeno fósforo y muchos otros, además de la implementación de las

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

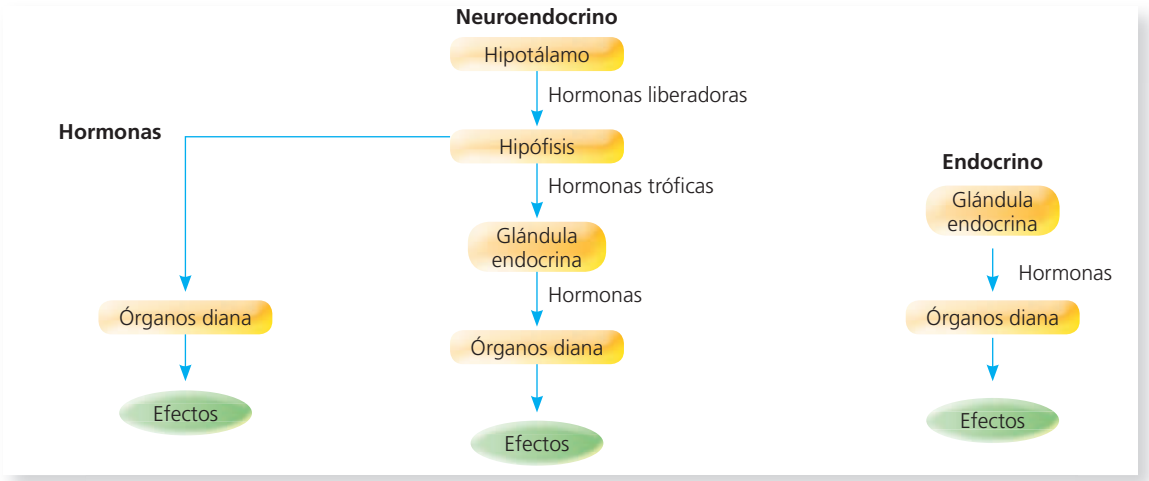


Figura 51.2 Organización del sistema endocrino. Diferentes niveles de acción y su regulación.

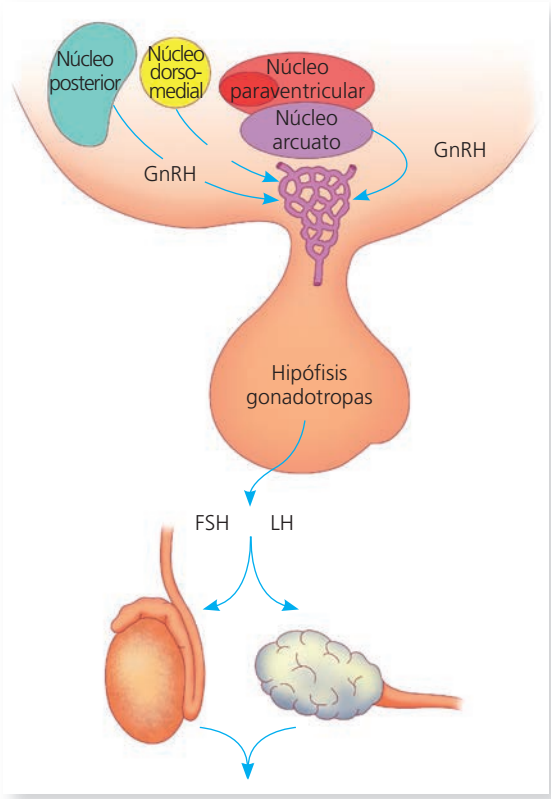


Figura 51.3 Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

técnicas como la cromatografía, espectrofometría, resonancia magnética nuclear, etc. Todos estos progresos han permitido la detección y caracterización química en cantidades extremadamente pequeñas (nanogramos o picogramos) de nuevas hormonas y muchos de sus receptores. La situación actual en el conocimiento de la célula y la biología molecular en relación con la endocrinología es muy grande, así como la capacidad para visualizar las moléculas y su comportamiento intracelular mediante la fluorescencia, la microscopía confocal y otros avances de imagen. Además, la secuenciación y continuo análisis del genoma ha producido una expansión considerable en el conocimiento de los participantes moleculares y sus relaciones. Finalmente, no podemos olvidar los modelos de ratón que pueden expresar genéticamente determinados atributos o desarrollar otros, y que han permitido un mejor conocimiento de los procesos hormonales y su funcionalidad.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS HORMONAS

Tradicionalmente las hormonas han sido definidas como sustancias elaboradas por células especializadas cuya función fundamental consistía en llevar, a través del torrente circulatorio, señales destinadas a las células diana distantes. Este complejo sistema de comunicación e interrelación ha evolucionado en las últimas décadas con la aplicación de los nuevos conceptos y métodos de bioquímica y biología molecular, que ha tenido efectos muy beneficiosos sobre la investigación en el campo de la endocrinología, la cual ha permitido el descubrimiento de nuevas hormonas y, sobre todo, ha supuesto una revolución en los conceptos clásicos.

Las hormonas son muy heterogéneas en cuanto a su tamaño molecular, propiedades químicas y síntesis. La división de las hormonas está basada en su estructura química, así, podemos citar las polipeptídicas, esteroides y compuestos derivados de ami-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

noácidos y ácidos grasos. Cada una de estas clases, con excepción de las últimas, han sido consideradas durante mucho tiempo como sustancias producidas de forma exclusiva por las glándulas endocrinas. Estas hormonas son sintetizadas y almacenadas en las células glandulares y, cuando se produce la señal apropiada, son liberadas al torrente circulatorio. Los capilares tisulares son pequeños vasos fenestrados, y así el problema de permeabilidad que presentan las hormonas polipeptídicas puede ser salvado, pasando fácilmente de los espacios extracelulares al interior de los capilares. Una vez en la circulación sanguínea, la hormona puede alcanzar las células diana, donde es reconocida por los receptores situados en la membrana, en el citoplasma o en el núcleo de la célula. Este sería el proceso clásico de hormonas endocrinas participando en un sistema de integración endocrino, y aquí podemos englobar el sistema neuroendocrino, ya que está representado por aquellas hormonas sintetizadas y liberadas por las células del sistema nervioso, que son transportadas por vía sanguínea y que desarrolla su acción en células distantes.

Otra división de las hormonas consiste en agruparlas de acuerdo con las acciones primarias que producen. En base a esto tenemos dos grandes grupos: el primer grupo está representado por aquellas hormonas que actúan sobre la maquinaria genética de las células diana (esteroides, hormonas tiroideas), son sustancias que atraviesan fácilmente la membrana celular, reaccionan con receptores internos y sus efectos suelen ser lentos y duraderos; el segundo grupo lo componen hormonas que no puede entrar en la célula por su pequeña liposolubilidad, estas interaccionan con proteínas receptoras de membrana (hormonas peptídicas, catecolaminas), iniciando reacciones en cascada que producen como punto final la respuesta celular a la hormona (tabla 51.1)

Las hormonas se pueden clasificar también desde el punto de vista de su origen, de este modo tenemos hormonas hipotalámicas, hormonas hipofisarias, hormonas tiroideas, hormonas de la corteza y médula adrenal, hormonas gonadales, etc.

Los progresos en el conocimiento de las hormonas han permitido redefinir este concepto, ya que, por ejemplo, los neurotransmisores y las hormonas clásicas tienen más similitudes que diferencias. Así, existe la hormona de la médula suprarrenal, adrenalina, y la sustancia adrenérgica noradrenalina, liberada por las terminaciones nerviosas que actúan en las hendiduras sinápticas, que tienen acciones muy parecidas sobre las células de los vasos y cuya diferencia fundamental está en la distancia recorrida. La primera está transportada por la sangre

Tabla 51.1 Clasificación de las hormonas*.

Hormonas	Lugar de origen
Hormonas proteicas	
Adrenocorticotropina (ACTH)	Adenohipófisis
Hormona estimuladora de melanocitos (MSH)	Adenohipófisis
Beta-endorfina	Adenohipófisis
Hormona estimuladora del tiroides (TSH)	Adenohipófisis
Hormona folículo estimulante (FSH)	Adenohipófisis
Hormona luteinizante (LH)	Adenohipófisis
Somatotropina (GH)	Adenohipófisis
Prolactina	Adenohipófisis
Vasopresina	Neurohipófisis
Oxitocina	Neurohipófisis
TRH	Hipotálamo
Somatostatina	Hipotálamo
Insulina	Páncreas
Glucagón	Páncreas
Paratohormona	Paratiroides
Calcitonina	Tiroides
Gastrina	Tracto gastrointestinal
Grelina	Tracto gastrointestinal
Colescistocinina (CCK)	Tracto gastrointestinal
Secretina	Tracto gastrointestinal
Motilina	Tracto gastrointestinal
Leptina	Tejido adiposo
Gonadotropina coriónica (hCG)	Placenta
Inhibina	Gónadas
Hormonas esteroides	
Aldosterona	Corteza adrenal
Andrógenos	Corteza adrenal
Cortisol	Corteza adrenal
Estrógenos	Gónadas
Progesterona	Gónadas
Testosterona.	Gónadas
Vitamina D3.	Riñón
Hormonas aminas	
Dopamina	Médula adrenal
Adrenalina	Médula adrenal
Melatonina	Glándula pineal
Noradrenalina	Médula adrenal
Tetrayodotironina (Tiroxina)	Tiroides
Triyodotironina	Tiroides
Hormonas derivadas de á. grasos	
Prostaglandinas	Tejidos

*En la tabla aparecen las hormonas más utilizadas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

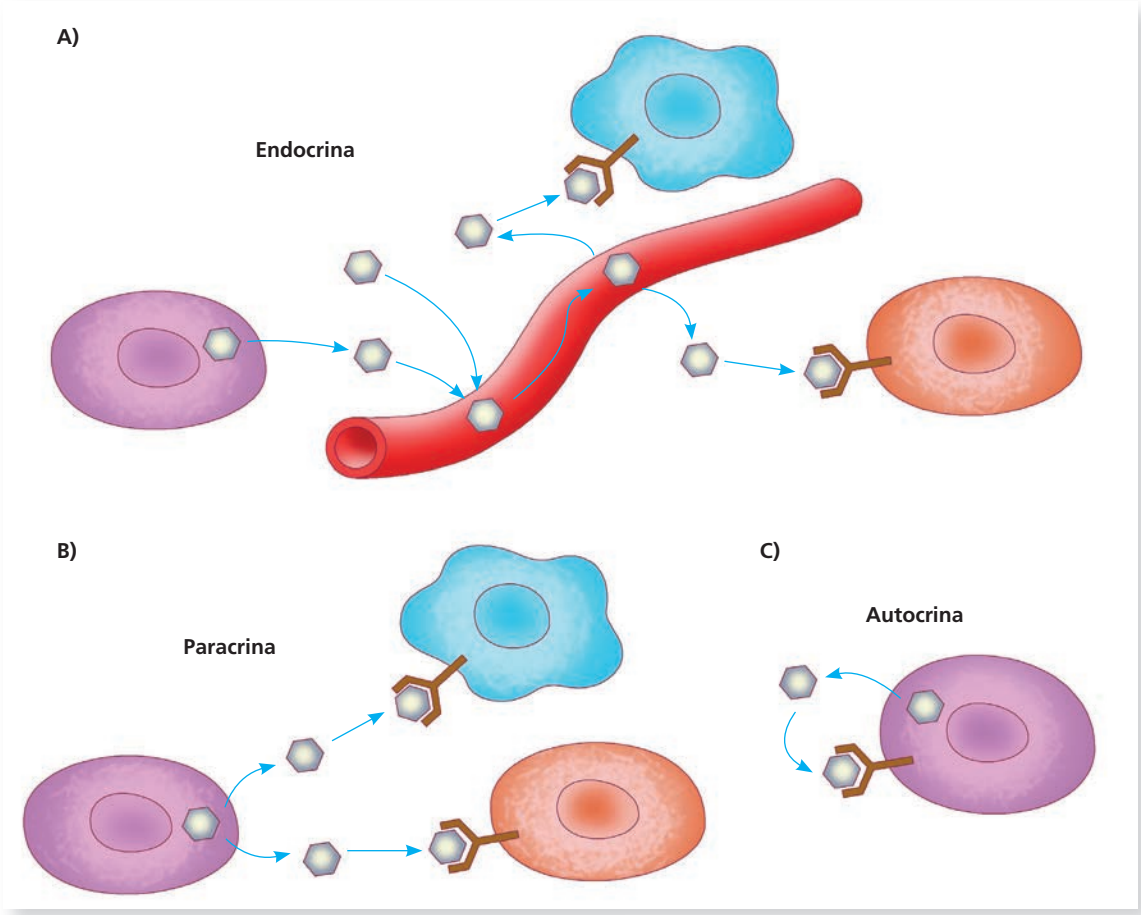


Figura 51.4 Tipos de señalización hormonal. **A)** Acción endocrina sobre tejidos distantes. **B)** Acción paracrina en los tejidos vecinos. **C)** Acción autocrina en la misma célula.

hasta las células de los vasos y la segunda solamente tiene que atravesar el espacio sináptico. Este es un nuevo sistema de comunicación denominado paracrino, pero además existen sustancias como los péptidos opioides o encefalinas, que pueda actuar como hormonas paracrinas en unos casos o endocrinas en otros. También existen hormonas que actúan sobre las mismas células donde son sintetizadas y liberadas: estas se denominan autocrinas, aunque pueden comportarse como paracrinas realizando su acción sobre células vecinas; un ejemplo de estas hormonas serían las prostaglandinas. Por tanto, desde este punto de vista podemos dividir las hormonas en tres grandes grupos, dependiendo de su radio de acción: autocrinas, paracrinas y endocrinas (figura 51.4).

Así pues, a partir de estos conocimientos y de las distintas clasificaciones que hemos ido formulando hasta ahora, podemos definir las hormonas como aquellas sustancias que actúan a nivel celular y cuyo origen puede ser externo o interno a la célula diana, a la cual pueden llegar por cualquier vía llevando el mensaje de iniciar, detener o regular un proceso celular. Por tanto, también deberíamos hablar de hormonas y de sistema hormonal, ya que el sistema endocrino y la endocrinología son conceptos que acotan una determinada categoría de sustancias, como las producidas en una glándula de secreción interna y que por vía sanguínea llevan un mensaje hasta otra célula o conjunto celular distante.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONAL

Las hormonas proteicas o polipeptídicas constituyen un grupo específico de moléculas reguladoras entre cuyas funciones está la de llevar información específica a la mayoría de las células y órganos. Estas funciones de comunicación se alcanzan en el desarrollo temprano de la vida, abarcando un sistema complejo diseñado especialmente para el crecimiento, reproducción y para el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

mantenimiento de la homeostasis. Las hormonas pépticas están constituidas por péptidos con un rango que va desde los tres aminoácidos de la TRH, hasta los 199 aminoácidos de la prolactina, además de las glicoproteínas.

Las hormonas proteicas y peptídicas (figura 51.5) se forman por un proceso general que es característico de la síntesis de proteínas. El gen de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) que dirige la síntesis hormonal transcribe una molécula de ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Hoy se conoce que dos o más ARN pueden obtenerse de una simple transcripción primaria. Este último atraviesa la membrana nuclear hacia el citoplasma, donde traduce su mensaje en los ribosomas, dirigiendo la unión de la secuencia correcta de aminoácidos para formar un producto primario. Este es de mayor tamaño que la propia hormona y se llama preprohormona. En el extremo N terminal, un péptido señal dirige la transferencia de la preprohormona desde el ribosoma al retículo endoplasmático. Durante este proceso, el péptido señal es degradado dejando una prohormona. Esta molécula contiene la hormona, además de otras secuencias peptídicas.

La prohormona es transferida al aparato de Golgi, donde es nuevamente procesada. Dependiendo de la hormona en cuestión, estos procesos incluyen la fragmentación, la adición de unidades de carbohidratos o la combinación de subunidades diferentes procedentes de distintos genes. En el aparato de Golgi, la hormona y los fragmentos peptídicos son almacenados juntos en un gránulo secretor.

Al estimularse la célula endocrina, se libera el contenido de los gránulos secretores mediante el proceso de exocitosis al líquido extracelular y, a continuación, a los capilares adyacentes. Mediante la contracción de los microfilamentos y guiados por los microtúbulos se desplazan hacia la membrana plasmática de la célula, fusionándose con ella. Los mecanismos de liberación del gránulo requieren un aumento de la concentración de calcio (Ca^{++}) intracitoplasmático; el Ca^{++} procede tanto del líquido extracelular, como de los depósitos intracelulares del retículo endoplasmático y de otros orgánulos. La exocitosis suele acompañarse de aumentos de concentración de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). La acción de las hormonas inhibidoras produce una disminución de la concentración de calcio

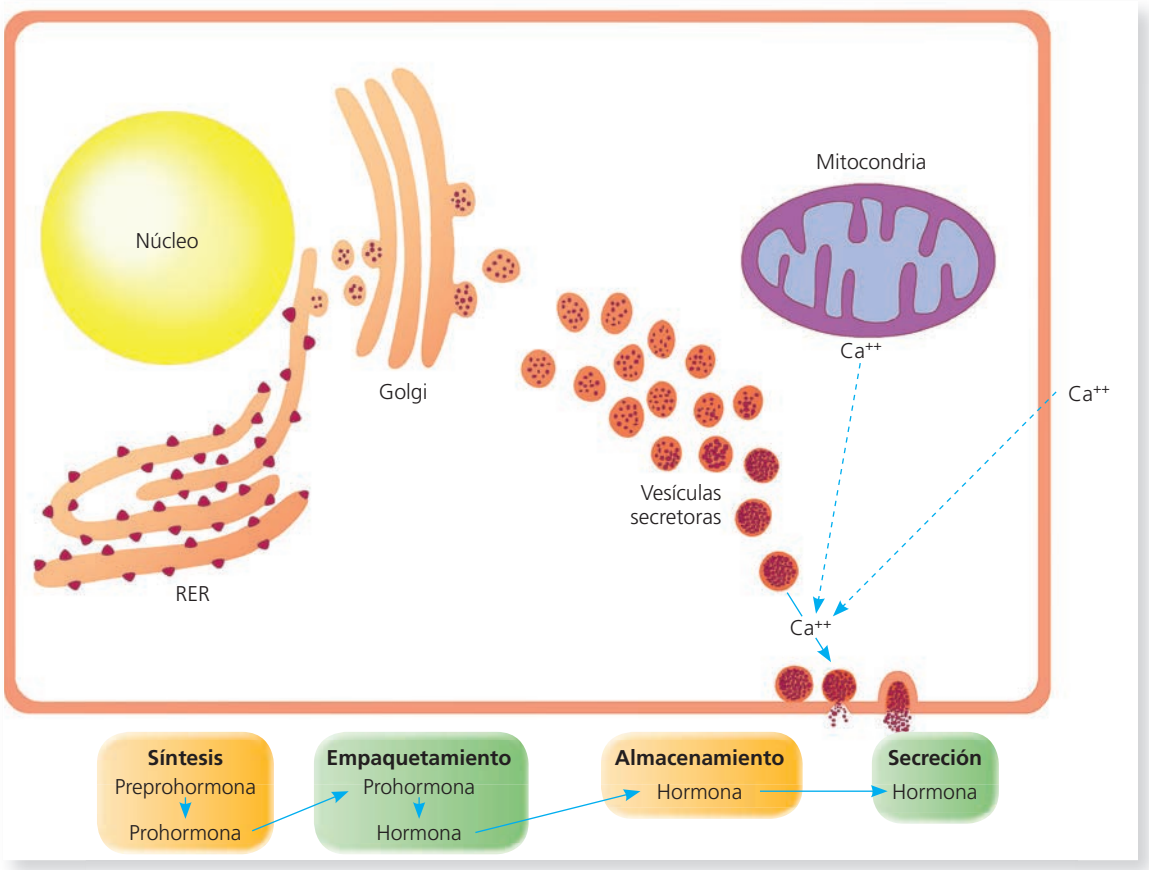


Figura 51.5 Síntesis y secreción de hormona proteica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

intracelular (Ca^{++}), lo que da lugar a la inhibición del proceso secretor.

Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) son sintetizadas a partir de aminoácido tirosina, a través de una serie de reacciones enzimáticas. Sin embargo, son almacenadas en gránulos secretores y secretadas por la célula en un proceso similar a las hormonas peptídicas.

Las hormonas tiroideas (tiroxina y triiodotironina) son sintetizadas a partir de la tirosina y del yoduro en una serie de reacciones que tiene lugar con el aminoácido incorporado, mediante enlaces peptídicos a una gran molécula proteica. A continuación, las hormonas son secuestradas dentro de la molécula, en un espacio de almacenamiento (folículo) compartido por un grupo de células endocrinas que lo rodean. La secreción de la hormona tiroidea requiere su recuperación del folículo y la liberación enzimática de su forma de almacenamiento proteica.

Las hormonas esteroideas (cortisol, aldosterona, andrógenos, estrógenos, progesterona) son sintetizadas a partir del colesterol por una serie de reacciones enzimáticas. Sin embargo, no son almacenadas en la glándula de origen en un grado apreciable. Así, para aumentar la secreción de las hormonas esteroideas debe activarse en la secuencia biosintética completa a partir del colesterol. De hecho, la forma de almacenamiento de todas las hormonas esteroideas es el depósito intracelular de colesterol.

El modelo de secreción de las hormonas tiene muchas variaciones; así, por ejemplo, la ACTH, cortisol, GnRH, GH, FSH y LH se secretan de forma pulsátil y episódica, siendo la irregularidad un reflejo de los cambios de síntesis y liberación. Por otro lado, la evaluación exacta de la secreción basal de las hormonas es compleja, ya que las concentraciones basales son muy bajas; además, hay que tener en cuenta los ciclos circadianos de algunas hormonas, como hemos comentado en párrafos anteriores, ya que en estos casos el ritmo nictameral en la secreción de las hormonas lo hacen siguiendo diferentes patrones, muchos de ellos coincidentes.

TRANSPORTE DE LAS HORMONAS

Después de la secreción por las células especializadas, las hormonas pueden encontrarse en el torrente circulatorio libres o unidas a transportadores proteicos. En general, las hormonas proteicas y peptídicas, así como las catecolaminas por su carácter hidrosoluble, circulan en forma libre, aunque hay excepciones. Por el contrario, las hormonas tiroideas y los esteroides se unen a proteínas transportadoras; esta forma de transporte tiene un gran significado fisiológico, ya que por ejemplo evita las pérdidas de esteroides por la filtración glomerular. La cantidad de hormona libre y la unida a proteínas están en equilibrio, pero solamente la hormona libre es la que produce las acciones fisiológicas. Por otra parte, esta pequeña cantidad de hormona en la más implicada en los fenómenos reguladores y, por tanto, en los mecanismos de síntesis y liberación.

Existen varios transportadores de esteroides como la transcortina o globulina ligante del cortisol (CBG), la cual une con alta afinidad los corticosteroides y la progesterona; el estradiol y la testosterona se unen a la globulina ligante de hormonas sexuales (SHBG). En general todas las hormonas esteroides circulan unidas a proteínas, con la única excepción de la aldosterona, que se cree que está como esteroide libre en compartimento plasmático. Las hormonas tiroideas en el torrente circulatorio están unidas a la globulina ligante de tiroxina (TBG), la más específica, y también a la albúmina y prealbúmina. Finalmente, es conveniente saber que existen sustancias que pueden influir en los niveles sanguíneos de las proteínas transportadoras, así como en su afinidad por los ligantes: por ejemplo, el acetilsalicílico disminuye la afinidad de la TBG por la tirosina y los estrógenos aumentan los niveles de SHBG; en cambio, los andrógenos los disminuyen.

METABOLISMO DE LAS HORMONAS

Las modificaciones químicas o los procesos de degradación de las hormonas circulantes son elementos muy importantes para regular las concentraciones de hormona activa y su aporte a los tejidos efectores. Las hormonas proteicas son degradadas o captadas en los tejidos diana en pocos minutos, desapareciendo rápidamente del torrente circulatorio, con lo cual finalizan los procesos de señalización en las células. La unión hormona-receptor y su internalización, con la posterior acción lisosomal, es posiblemente la vía principal de degradación de las hormonas proteicas, aunque existen otros mecanismos metabólicos, como la proteólisis en el hígado (principalmente), riñón y sangre.

Las hormonas tiroideas y los esteroides, al ser transportados unidos a proteínas en el plasma, son protegidos frente a enzimas catabólicas. En este caso, son el hígado y riñón los órganos elección para degradar y eliminar las hormonas libres y sus

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

metabolitos a través de la excreción renal y biliar. Estos procesos metabólicos incrementan la solubilidad en el agua para favorecer su excreción urinaria, aunque parte de estas hormonas son recuperadas por la circulación enterohepática y la reabsorción renal. El metabolismo puede implicar la inactivación por enzimas asociadas a la membrana celular o intracelular, tanto en las células diana como en las cercanas.

REGULACIÓN HORMONAL

La secreción de hormonas está relacionada con el papel que desempeñan en el mantenimiento de la homeostasis. Por tanto, el mecanismo de regulación dominante es la retroalimentación negativa (figura 51.6). Si la hormona A actúa elevando la concentración plasmática de otra hormona o, en general, de sustratos B, un descenso de este estimulará la secreción de la hormona A, mientras que un aumento del sustrato B suprimirá dicha secreción. En términos generales, las condiciones fisiológicas que requieren la acción hormonal estimulan su liberación, del mismo modo que los productos resultantes de la acción de una hormona también puede estimular su liberación; por el contrario, las condiciones o los productos resultantes de la acción previa hormonal suprime su liberación. Esta asociación homeostática puede existir entre una y uno o más sustratos: minerales como el calcio o incluso factores físicos, como el volumen de líquido.

Ocasionalmente, se observa una retroalimentación positiva. En esas circunstancias, un producto de la acción de las hormonas estimula, en principio, una secreción hormonal adicional. Cuando finalmente el producto alcanza concentraciones suficientes, puede ejercer entonces una retroalimentación negativa sobre la secreción hormonal. Este mecanismo de regulación se observa cuando un proceso biológico comienza a un nivel muy bajo, pero debe alcanzar niveles más elevados durante la función fisiológica normal.

La regulación por retroalimentación, ya sea negativa o positiva, se puede ejercer a todos los niveles de la función celular endocrina; es decir, en la transcripción del gen y en la liberación de la hormona almacenada.

Existen pautas de liberación hormonal integradas en la retroalimentación homeostática que son dirigidas por ritmos circadianos o ultradianos, fases de sueño, variaciones estacionales y fases de desarrollo (fetal, neonatal, puberal o de la vejez). Además, el dolor, las emociones, el terror, las lesiones, el estrés físico o mental y la pubertad pueden provocar o desencadenar la liberación de hormonas a través de complejas vías neurales.

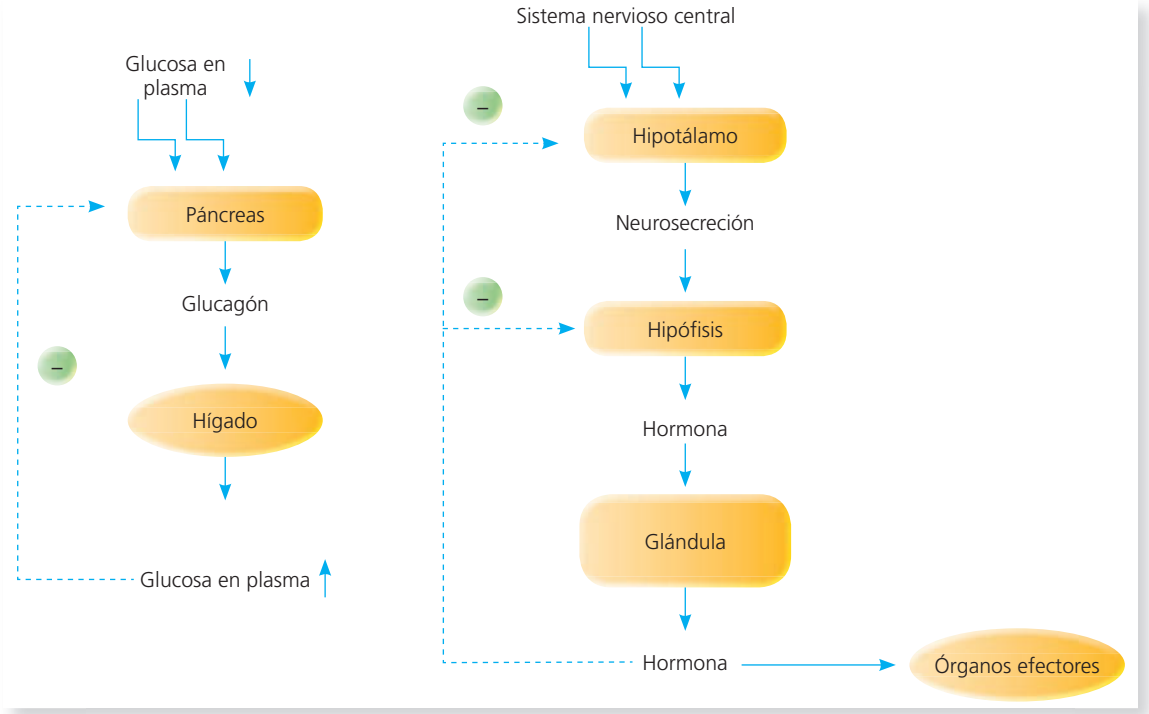


Figura 51.6 Regulación de la secreción hormonal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

FUNCIONES DE LA HORMONAS

Las funciones de las hormonas se centran en cinco aspectos fundamentales: 1) homeostasis de los líquidos tisulares; 2) regulación del metabolismo; 3) integración y coordinación de los mecanismos de crecimiento; 4) regulación de la reproducción y lactación y 5) respuesta ante situaciones de peligro.

Las funciones orgánicas bajo el control hormonal pueden ser realizadas por una o varias hormonas, del mismo modo que una hormona puede participar en varias funciones. La acción de las hormonas en el control del medio interno es fundamental para mantener las distintas estructuras y funciones orgánicas, como la actividad cardíaca y la presión sanguínea, el equilibrio ácido-base, la temperatura y la masa corporal, etc. La influencia sobre el metabolismo energético y mineral es considerable, como podemos comprobar en los efectos de la insulina, glucagón, hormonas tiroideas, cortisol y hormona de crecimiento, entre otras. Los procesos de crecimiento tienen unas repercusiones metabólicas muy importantes, por lo que la participación hormonal es muy grande, interviniendo numerosas hormonas. Así, la gametogénesis, la diferenciación sexual y más tarde toda la actividad gonadal, así como los caracteres sexuales secundarios y de comportamiento, el desarrollo de las glándulas mamarias, la instauración de la lactación y su mantenimiento, todo ello tiene un componente endocrino de gran significación. Estas interacciones para la integración y coordinación de los distintos tejidos implican todo tipo de sistemas de comunicación hormonal, como son el autocrino, paracrino, endocrino y neuroendocrino.

La acción hormonal depende, más que de su estructura química, del sistema de reconocimiento de la célula diana y su maquinaria enzimática relacionada (figuras 51.6 y 51.7). Además de funciones concretas y específicas de las hormonas, en muchas ocasiones las diferentes hormonas que actúan en una misma función lo hacen bien por sinergia (potenciando la acción de otras) o por antagonismo (evitando la acción de otras).

El grado de cumplimiento de sus funciones depende básicamente de:

- la concentración de las hormonas circulantes,
- el número de receptores en las células diana,
- la producción de segundos mensajeros,
- la magnitud de la respuesta en la célula diana,
- los mecanismos apropiados de regulación.

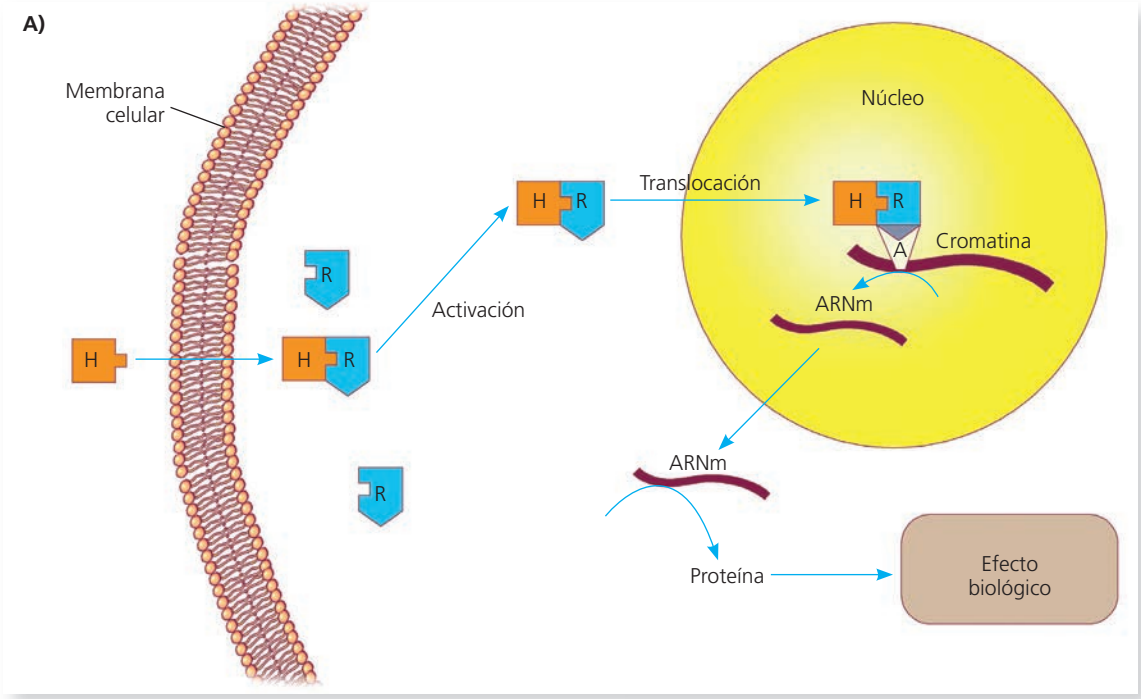


Figura 51.7 Mecanismo de acción hormonal. **A)** Hormona lipofílica mediante receptor intracelular. *(Continúa en la página siguiente).*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

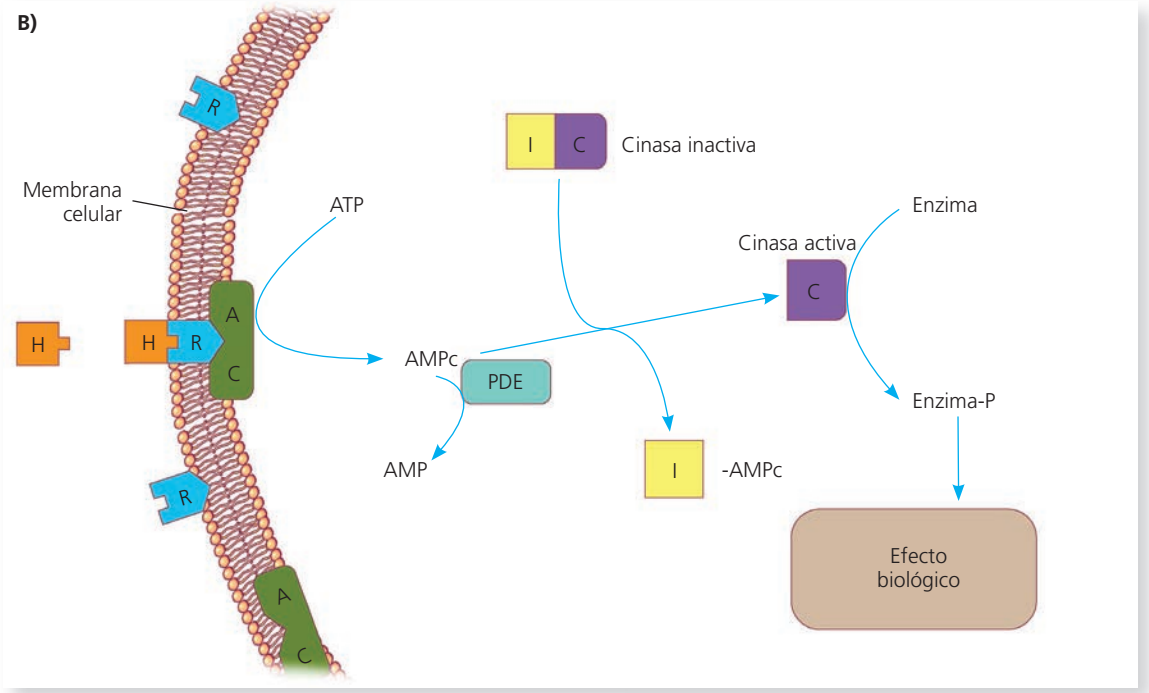


Figura 51.7 *(Cont.)* Mecanismo de acción hormonal. **B)** Hormona hidrofílica mediante receptor de membrana.

BIBLIOGRAFÍA

- Chertien, M. "How the prohormone theory solved two important controversies in hormonal and neural peptide biosynthesis". *Front. Endocrinol.* 2013; 4, 148.
- De la Cruz Palomino, L.F. "Concepto y definición de endocrinología. Biosíntesis y transporte de hormonas". En: *Fisiología veterinaria*. 1995. García Sacristán, A.; Castejón Montijano, F.; De la Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D. y Salido Ruíz, G. (eds.) Interamericana-MacGraw-Hill.
- Greco, D.S. *Cunningham Fisiología Veterinaria*. 5ª ed., 2014, Elsevier.
- Marieb, E.N. y Hoehn, K. *Human Anatomy & Physiology*. 8ª ed., 2010, Pearson.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. *Vertebrate Endocrinology*. 5ª ed., 2013, Academic Press.
- Norman A.W. y Henry, H.L. *Hormones.* 3ª ed., 2015, Academic Press.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 52

Mecanismos de acción hormonal

Jesús Casabiell Pintos

Contenidos:

- **Comunicación celular.**
- **Señalización dependiente de receptores de membrana.**
- **Receptores de membrana acoplados a proteínas G: AMP cíclico y proteín cinasa A, calcio, CaM cinasa y proteín cinasa C, GMP cíclico.**
- **Receptores de membrana acoplados a enzimas: receptores de tirosín cinasa y receptores asociados a tirosín cinasa.**
- **Señalización dependiente de receptores intracelulares: tipo I (esteroides) y tipo II (hormonas tiroideas y vitamina D).**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Aunque los conceptos de hormona y receptor (introducidos en 1905 por Starling y Langley, respectivamente) nos acompañan desde los inicios de la endocrinología, ha resultado mucho más arduo el esclarecimiento de los mecanismos responsables de la acción hormonal una vez producida la interacción hormona-receptor. Así, hubo que esperar hasta 1958 para que los resultados de Sutherland y colaboradores culminasen en la hipótesis del "segundo mensajero" y para la identificación de la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) como el primero de los mecanismos implicados en la transducción de señales vehiculadas por hormonas. Algo después, a lo largo de los años 60, varias líneas independientes de investigación contribuyeron a elucidar el papel del calcio (Ca^{2+}) como segundo mensajero, por lo que al final de esa década se había establecido la existencia de dos sistemas diferentes que permitían traducir eventos producidos a nivel de la superficie celular en respuestas biológicas. A finales de los años 70, Rasmussen propuso que el Ca^{2+} y el AMPc no funcionaban como mensajeros separados operando en células diferentes, sino que actuaban como dos sistemas de señalización interrelacionados que mediaban la acción de una amplia variedad de mensajeros extracelulares. Ya durante los años 80, los trabajos seminales de Michell y Berridge, entre otros, permitieron identificar al inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) producido en la membrana por hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP_2) como la molécula que acopla la activación de numerosos receptores de membrana con la liberación de Ca^{2+} a partir de depósitos intracelulares. Nishizuka y colaboradores, por su parte, establecieron que la hidrólisis de fosfoinosítidos en la membrana no solo estaba acoplada a movimientos de Ca^{2+}, sino que, vía producción de diacilglicerol (DG), inducía la activación de proteín cinasa C (PKC), una cinasa localizada en la membrana plasmática. Los segundos mensajeros hasta aquí citados, generados en respuesta a hormonas peptídicas, solo requieren modificaciones puntuales en moléculas ya existentes, por lo que los efectos de estas hormonas alcanzan sus intensidades máximas en segundos o minutos y dan lugar, por lo tanto, a efectos biológicos rápidos. Sin embargo, los efectos de las hormonas esteroideas son considerablemente más lentos. En 1963, Ui y Mueller consiguieron explicar este fenómeno al demostrar que el bloqueo de la síntesis de RNA suprimía la acción estrogénica. Las hormonas esteroideas y moléculas afines (hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D) ejercen sus acciones modificando la expresión de genes específicos y la síntesis de nuevas proteínas, por lo que se necesitan horas o incluso días para que los efectos alcancen su potencia máxima.

COMUNICACIÓN CELULAR

El funcionamiento coordinado de los organismos pluricelulares requiere un intercambio constante de información en el que las células reciben y transmiten señales de diversos tipos. Esta señalización entre células se produce básicamente mediante cuatro mecanismos:

1) Señalización por contacto directo, que implica la interacción entre moléculas de señalización unidas a la membrana de una de las células con moléculas receptoras unidas a la membrana de la otra.
2) Señalización paracrina, en la que las células producen mediadores locales que interactúan con receptores específicos localizados en células localizadas en la inmediata vecindad (o incluso en la propia célula emisora, hablándose entonces de señalización autocrina).
3) Señalización sináptica, en la que las moléculas de señalización (neurotransmisores) son liberados en estructuras especializadas denominadas sinapsis.
4) Señalización endocrina, en la que las señales químicas son segregadas hacia el torrente sanguíneo, lo que les permite actuar sobre células diana localizadas a distancia de las células secretoras.

Una célula típica en un organismo pluricelular está sometida de forma continua a una ingente multitud de señales estimuladoras o inhibidoras presentes en el líquido extracelular, generándose múltiples posibles combinaciones que pueden potencialmente afectar a prácticamente cualquier proceso en la célula diana. Si tenemos presente que en un momento dado una célula está expuesta a entre 10^5 y 10^9 moléculas diferentes, es inmediatamente evidente la necesidad de un mecanismo de reconocimiento que presente afinidades y especificidades extraordinariamente elevadas, de manera que la célula pueda responder de forma selectiva y acorde con su situación metabólica. La célula adquiere esta selectividad durante su desarrollo, de forma que combinaciones específicas de señales pueden inducir diferenciación, pueden inducir crecimiento y división celular, o pueden activar funciones específicas como la contracción. Para que este flujo de información se produzca de forma correcta, se requiere un número sorprendentemente limitado de señales y de receptores: la complejidad viene dada por la forma en que las células responden a las combinaciones de señales que reciben o, dicho de otra forma, por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

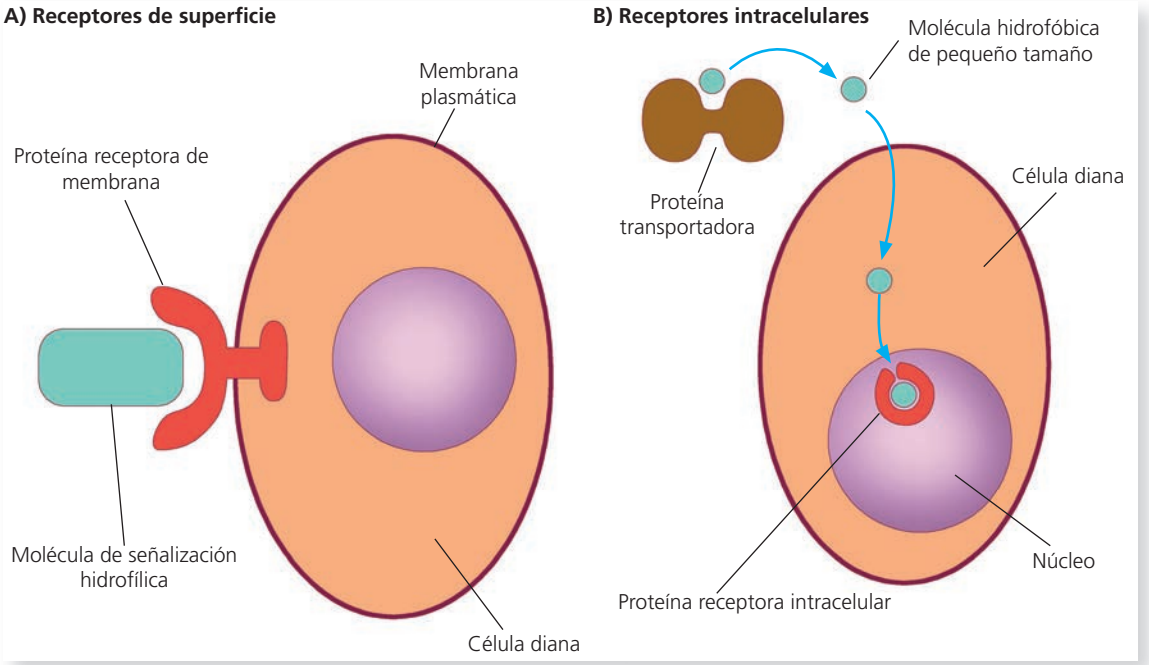


Figura 52.1 Señalización por moléculas hidrofílicas y por moléculas hidrofóbicas. **A)** Las moléculas hidrofílicas no pueden atravesar la membrana plasmática, por lo que dependen para su acción de la presencia de receptores específicos localizados en la superficie de la membrana. La activación de estos receptores pone en marcha mecanismos de señalización de transmembrana específicos que transfieren el mensaje al interior celular. Este mecanismo de acción es propio de las hormonas peptídicas. **B)** Las moléculas hidrofóbicas circulan en el plasma unidas a proteínas transportadoras y pueden atravesar con facilidad la membrana plasmática. Una vez en el interior celular, activan receptores específicos intracelulares que modulan la actividad de genes específicos. Este mecanismo de acción es propio de las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, los retinoides y la vitamina D.

la activación de múltiples mecanismos de transducción de señales. Esto permite que células diferentes puedan responder de forma diferente, y a veces incluso opuesta, a una misma señal. Por ejemplo, la acetilcolina ejerce efectos inhibitorios sobre las células musculares cardíacas, pero estimula la contracción de las células musculares esqueléticas. Aunque en este caso la diferencia en la acción está determinada por la expresión de receptores de acetilcolina diferentes, incluso cuando los receptores son idénticos, la respuesta a una misma señal puede variar entre distintos tipos celulares. Tomando de nuevo la acetilcolina como ejemplo, su acción sobre las células de las glándulas salivares es estimulatoria, aunque estas células expresan el mismo tipo de receptor colinérgico que las células musculares cardíacas. Las diferencias en la acción se deben en algunos casos a diferencias en las proteínas intracelulares que se activan, mientras que en otros responden a diferencias en las proteínas efectoras o en los genes que se activan. Una hormona en sí misma, por lo tanto, no transmite información específica, sino que se limita a poner en marcha una respuesta predeterminada en la célula diana, que depende básicamente de los genes expresados específicamente por la misma.

En general, el mecanismo de acción de una hormona viene dado por sus características físico-químicas. La mayoría de las señales extracelulares son de naturaleza hidrofílica y por lo tanto no pueden atravesar la membrana celular, por lo que tienen necesariamente que unirse a receptores de membrana. Este sería el caso de las hormonas peptídicas. Algunas señales, sin embargo, son lo suficientemente pequeñas o lo suficientemente hidrofóbicas como para poder atravesar con facilidad la membrana plasmática, accediendo al interior celular donde regularían la actividad de proteínas intracelulares específicas. Este sería el caso de las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, los retinoides y la vitamina D. Por lo tanto, clasificaremos los mecanismos de acción hormonal en dos grandes grupos:

1) Mecanismos dependientes de receptores de membrana, sistemas bioquímicos complejos que permiten a la célula diana reconocer el mensaje químico en la cara externa de la membrana y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

transmitir la información a las estructuras efectoras en forma de una o más señales intracelulares; actúan, en consecuencia, como antenas, transductores y –muy especialmente– amplificadores de las señales reguladoras que reconocen en el exterior celular.

2) Mecanismos dependientes de receptores intracelulares, como ya veremos, bastante más simples desde el punto de vista conceptual y funcional.

SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores de membrana son proteínas estructuralmente complejas, con tres segmentos funcionales bien definidos: un dominio extracelular, un dominio de transmembrana de complejidad variable y un dominio intracelular. La unión de un ligando al dominio extracelular induce una modificación conformacional en la estructura del receptor. Esta modificación se transmite al dominio intracelular, que adquiere actividad enzimática intrínseca (habitualmente de tipo cinasa) o interacciona con efectores intracelulares que activan directa o indirectamente otras cinasas intracelulares. Esto pone en marcha una cascada de fosforilaciones que activan diferentes factores de transcripción, lo que a su vez activa (o inactiva) un conjunto específico de genes.

Atendiendo a su mecanismo de transducción de señales, podemos clasificar a los receptores de membrana en tres familias diferentes: 1) receptores acoplados a canales iónicos, 2) receptores acoplados a proteínas G y 3) receptores acoplados a enzimas.

Los primeros, denominados también canales activados por ligando o receptores ionotrópicos, forman parte de una amplia familia de proteínas homólogas con múltiples dominios de transmembrana. La propia molécula del receptor constituye un canal iónico cuya conductividad varía tras unirse al ligando, modificando así la excitabilidad de la célula diana. Se encuentran habitualmente en células excitables (neuronas y células musculares), participando en mecanismos de señalización sináptica extremadamente rápidos, activados por neurotransmisores, por lo que no nos ocuparemos de ellos en el presente capítulo.

Los receptores acoplados a proteínas G, miembros de otra extensa familia de proteínas también con múltiples dominios de transmembrana, actúan regulando indirectamente la actividad de proteínas diana localizadas en la membrana celular, habitualmente una enzima o un canal iónico. La interacción entre el receptor y su proteína diana está mediada por una proteína G, un complejo heterotrimérico con capacidad para unir e hidrolizar GTP. La activación de la proteína diana se sigue de modificaciones en la concentración de segundos mensajeros intracelulares (cuando la proteína diana es una enzima) o de cambios en la permeabilidad iónica de la membrana plasmática (si la proteína diana es un canal).

Los receptores acoplados a enzimas pueden funcionar directamente como enzimas (receptores catalíticos) o bien pueden interaccionar con enzimas intracelulares. Generalmente son proteínas con un único dominio de transmembrana y presentan mayor heterogeneidad que los receptores pertenecientes a las dos familias anteriores. La mayoría de ellos actúan como tirosín cinasas o están asociados a tirosín cinasas, induciendo cuando se activan por unión a su ligando la fosforilación de grupos específicos de proteínas que actuarán como señales intracelulares, transmitiendo la señal a efectores distales, o actuarán a modo de andamiajes que acoplan dos o más efectores distales posibilitando interacciones específicas, rápidas y localizadas. Generan de esta forma complejos funcionales que pueden amplificar la señal inicial, integrar la activación de diferentes vías de señalización o interaccionar (*cross-talk*) con otros sistemas de señalización diferentes.

Existen, por último, algunos receptores de superficie que no encajan bien en ninguna de las tres clases descritas. Estarían implicados especialmente en el control de la diferenciación celular y en la renovación y reparación de tejidos, por lo que tampoco serán objeto de estudio en el presente capítulo.

RECEPTORES DE MEMBRANA ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) constituyen de largo la familia más amplia de receptores de membrana. En nuestra especie, más de 700 receptores diferentes pertenecen a esta familia, y en ratones estarían implicados en torno a 1.000 GPCRs diferentes solo en el sistema olfatorio. Es un sistema extremadamente versátil, ya que un mismo ligando puede activar a numerosos receptores diferentes. Por ejemplo, la adrenalina activa al menos a 9 GPCRs diferentes; la acetilcolina a otros 5 y la serotonina al menos a otros 14. Los distintos receptores para cada ligando se expresan en diferentes tipos celulares y activan respuestas diferentes. Se estima que aproximadamente la mitad de los fármacos conocidos ejercen sus acciones

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

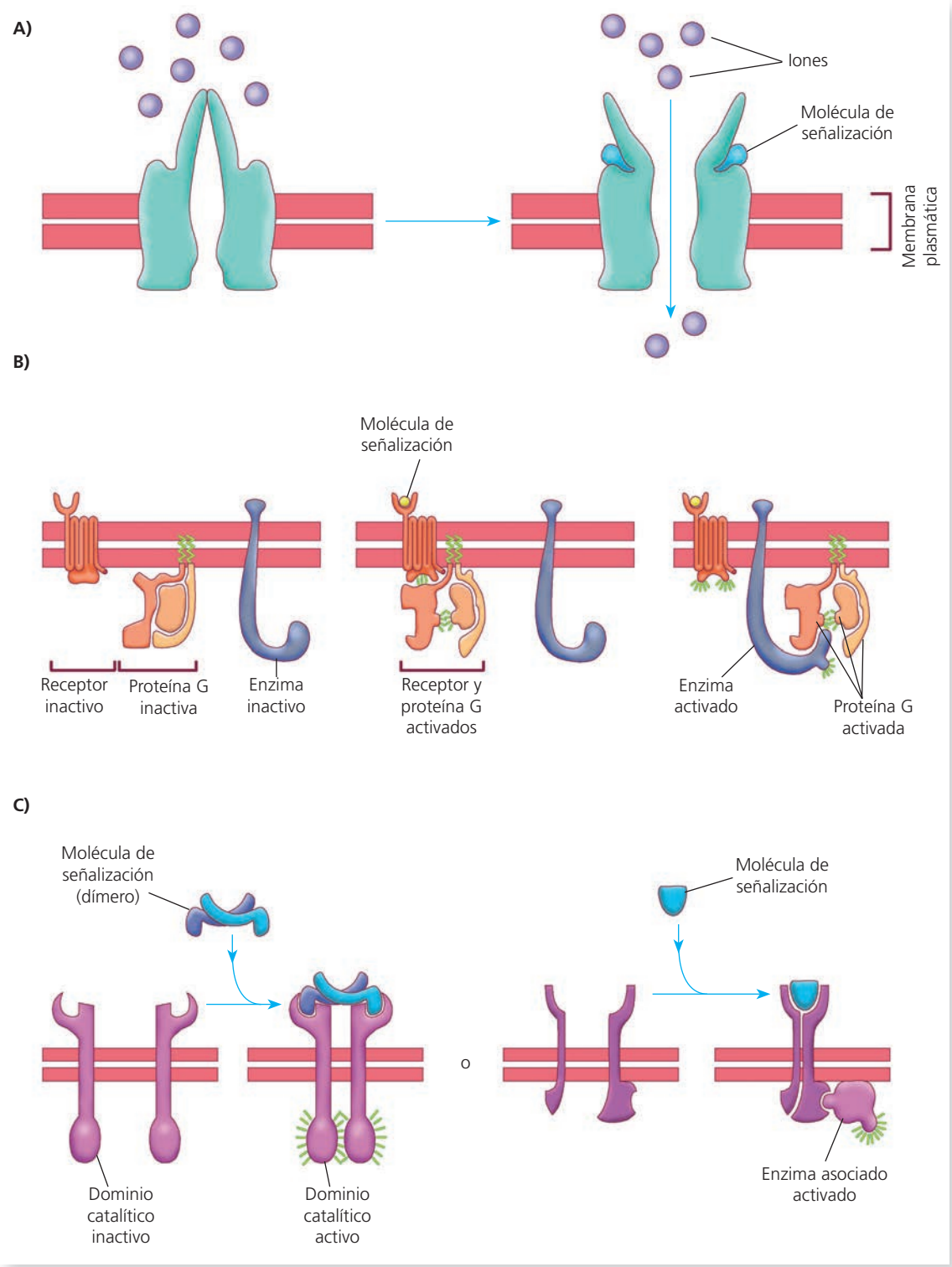


Figura 52.2 Tres clases de receptores de membrana. **A)** Receptores acoplados a canales iónicos. **B)** Receptores acoplados a proteínas G. **C)** Receptores acoplados a enzimas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

interaccionando con vías de señalización asociadas a este tipo de receptores, lo que da una medida de la extraordinaria importancia de los GPCRs en los sistemas biológicos.

Los GPCRs están constituidos por una única cadena peptídica que atraviesa siete veces la membrana plasmática. Cuando se unen con su ligando específico, sufren un cambio conformacional que resulta en la activación de una proteína G asociada con la cara interna de la membrana. Existen varias familias de proteínas G, cada una con especificidad para un grupo particular de GPCRs y para un grupo particular de proteínas diana localizadas en la membrana plasmática. Todas ellas comparten, sin embargo, una estructura y un modo de acción semejantes. Son complejos heterotriméricos integrados por tres subunidades diferentes, alfa, beta y gamma. En su estado inactivo, la subunidad alfa está unida a GDP. La interacción entre la proteína G y un GPCR activado libera al GDP, que es substituido por GTP, lo que induce un cambio conformacional en la proteína G que resulta en su activación. La subunidad alfa de la proteína G tiene actividad GTPasa, hidrolizando al cabo de cierto tiempo el GTP a GDP, volviendo así a su estado inactivado.

Aunque en esencia todos los GPCRs comparten un mecanismo de acción similar, difieren en las vías de señalización específicas que utilizan, que son fundamentalmente tres: 1) la vía del AMP cíclico-proteín cinasa A; 2) la vía del calcio-CaM cinasa-proteín cinasa C; 3) la vía del GMP cíclico.

AMP cíclico y proteín cinasa A

El AMPc es un segundo mensajero que se encuentra normalmente en el citosol en bajas concentraciones (en torno a 10^{-7} M). Sin embargo, su concentración puede elevarse más de 20 veces en segundos, en respuesta a señales extracelulares. Su síntesis corre a cargo de la adenilato ciclasa, una proteína integral de la membrana, y su degradación está catalizada por fosfodiesterasas citosólicas, que lo hidrolizan a AMP. La velocidad de degradación es relativamente constante, pero la síntesis se incrementa de forma marcada en respuesta a señales extracelulares que activan la adenilato ciclasa. Existen al menos ocho isoformas diferentes de este enzima y la mayoría de ellas están reguladas por proteínas G. Los GPCRs que inducen aumentos del AMPc están acoplados a una proteína G estimuladora (Gs) que activa la adenilato ciclasa, mientras que la asociación entre un GPCR y una proteína G inhibidora (Gi) resulta en una reducción de la actividad de la adenilato ciclasa y el consiguiente descenso en los niveles de AMPc.

En la mayoría de las células animales el AMPc ejerce sus efectos principalmente activando un enzima, la cinasa dependiente de AMPc o proteín cinasa A (PKA). Esta cinasa fosforila serinas o treoninas específicas en sus proteínas diana, modulando así su actividad. En su forma inactiva, la PKA es una proteína tetramérica integrada por dos subunidades catalíticas y dos subunidades reguladoras. Tras la unión del AMPc a las subunidades reguladoras, las subunidades catalíticas se disocian, adquieren actividad enzimática y fosforilan a sus proteínas diana específicas.

Parte de las respuestas mediadas por AMPc son muy rápidas (segundos) y no requieren cambios a nivel de expresión génica. Otras respuestas son más tardías (horas) y se producen por modificaciones en la transcripción de genes específicos que contienen una secuencia reguladora denominada elemento de respuesta a AMPc (CRE). Las subunidades catalíticas de la PKA se translocan al núcleo y fosforilan a este nivel a un factor de transcripción específico denominado CREB (*CRE-binding protein*). Una vez fosforilado, CREB se une a un coactivador específico, la proteína ligadora de CREB o CBP (*CREB-binding protein*), lo que resulta en la activación transcripcional de genes inducibles por AMPc.

Calcio, CaM cinasa y proteín cinasa C

Algunos GPCR ejercen su acción interaccionando con una familia diferente de proteínas G, las denominadas Gq. Estas proteínas G activan una enzima diferente en la membrana plasmática: la fosfolipasa C-beta (PLCbeta). Esta fosfolipasa actúa catalizando la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2), un fosfoinosítido localizado en la cara interna de la bicapa lipídica, generando dos productos: inositol 1,4,5 trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Ambas moléculas actúan como segundos mensajeros, por lo que esta ruta de señalización activa de forma simultánea dos vías de señalización distal diferentes, una mediada por aumentos de la concentración intracelular de Ca^{2+}, en respuesta a la generación de IP3, y la otra por la activación de una cinasa específica, la proteín cinasa C. Ambas vías funcionan en muchos casos de forma coordinada. Por ejemplo, algunas cinasas de la familia de la PKC requieren para su activación tanto Ca^{2+} como DAG.

El IP3 es una molécula polar de pequeño tamaño que difunde hacia el citosol. A nivel del retículo endoplásmico, interactúa con canales de calcio operados por IP3 (receptores de IP3) ocasionando su apertura, la salida de Ca^{2+} hacia el citosol y el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

consiguiente aumento de la concentración intracelular de este catión. Esta redistribución de Ca^{2+}, rápida pero de corta duración, se acompaña en muchos casos de una entrada neta de Ca^{2+} extracelular mediada por la apertura de canales de Ca^{2+} localizados en la membrana plasmática, más lenta pero más persistente en el tiempo. En condiciones normales, la concentración citosólica de calcio se mantiene a niveles muy bajos, en torno a 0,1 uM, por la acción continuada de bombas de Ca^{2+} que lo expulsan hacia el medio extracelular o lo captan de nuevo hacia el retículo endoplásmico. La activación de la PLC en respuesta a señales hormonales específicas ocasiona una rápida elevación del Ca^{2+} intracelular hasta niveles en torno a 1 uM, lo que resulta en la activación de proteínas con afinidad por este ión, la más importante de las cuales es la calmodulina. Esta proteína, tras ligar Ca^{2+}, actúa como controlador maestro de procesos calcio-dependientes uniéndose a, y activando, múltiples proteínas diana, entre las que destaca una familia de serina/treonina cinasas, denominadas CaM cinasas (Ca^{2+}/calmodulin-dependent kinases). Algunos miembros de esta familia tienen capacidad para fosforilar proteínas que actúan como reguladores génicos. Resulta interesante que CREB, uno de los efectores finales del sistema AMPc/PKA, sea activado también por CaM cinasas, que lo fosforilan en el mismo punto que la proteín cinasa A. Esta fosforilación de CREB por cinasas dependientes de calcio/calmodulina es un ejemplo de una de las múltiples intersecciones existentes entre las vías de señalización dependientes de Ca^{2+} y de cAMP. Otros ejemplos serían la regulación de adenilato ciclasas y fosfodiesterasas por Ca^{2+}/calmodulina, la regulación de canales de Ca^{2+} por cAMP y la fosforilación de algunas proteínas diana por PKA y CaM cinasas. Estas intersecciones bioquímicas aseguran un funcionamiento coordinado de las vías del Ca^{2+} y del cAMP en la regulación de múltiples respuestas celulares.

Por su parte, el diacilglicerol generado tras la hidrólisis del PIP2 actúa también como segundo mensajero, en este caso a nivel de la membrana, ejerciendo varios roles diferentes. Puede ser, por una parte, convertido a ácido araquidónico o utilizado como precursor para la síntesis de prostaglandinas. Nos interesa aquí, sin embargo, su papel como activador de una importantísima serina/treonina cinasa: la proteín cinasa C (PKC). Esta cinasa calcio-dependiente (de ahí su nombre) se encuentra habitualmente en el citosol, pero se transloca a la cara citosólica de la membrana plasmática cuando la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta. A este nivel se activa al interaccionar con Ca^{2+}, diacilglicerol y fosfatidilserina. Tras su activación, fosforila y modifica la actividad de proteínas diana específicas, entre las que se encuentra una cascada de cinasas íntimamente relacionada con la respuesta a señales mitogénicas, las MAP cinasas (MAPK, *Mitogen-activated protein kinases*). La activación por PKC de la vía de las MAPK, a través de la fosforilación de factores de transcripción específicos, resulta en cambios en la expresión génica y estimulación de la proliferación celular.

GMP cíclico

El GMP cíclico desempeña también un importante papel como segundo mensajero en células animales. Al igual que ocurre con el AMPc, sus niveles pueden variar muy rápidamente por la acción recíproca de guanilato ciclasas y fosfodiesterasas. Esta vía de señalización es especialmente importante en la fototransducción y presenta la particularidad de ser una vía activada por la disminución de los niveles de GMPc. En efecto, la detección de un fotón por la rodopsina, un tipo de GPCR localizado en los fotorreceptores de la retina, se sigue de la activación de una proteína G específica, Gt (o transducina), que activa a su vez a una fosfodiesterasa específica de cGMP, ocasionando una rápida disminución de los niveles intracelulares de GMPc. La caída de los niveles de GMPc ocasiona el cierre de canales catiónicos de la membrana celular operados por GMPc, ocasionando interrupción de la corriente "oscura" de sodio, lo que resulta en hiperpolarización del fotorreceptor en respuesta al estímulo luminoso.

El GMPc participa también en procesos de señalización mediados por óxido nítrico y por algunos ligandos peptídicos. En este caso, la proteína G implicada está asociada a guanilato ciclasas, por lo que a la activación del receptor le siguen aumentos en la concentración de GMPc, que a su vez pueden modular la actividad de canales iónicos o activar proteín cinasas dependientes de GMPc.

RECEPTORES DE MEMBRANA ACOPLADOS A ENZIMAS

Los receptores acoplados a enzimas difieren estructural y funcionalmente de los receptores acoplados a proteínas G. Mientras que estos últimos presentan siete dominios de transmembrana, las subunidades que integran los receptores asociados a enzimas presentan habitualmente solo uno. Sus dominios citosólicos no interactúan con proteínas G, sino que están dotados de actividad catalítica intrínseca (receptores catalíticos) o se asocian de forma directa con un enzima intracelular. Aún así,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

no es infrecuente que tanto los GPCRs como los receptores asociados a enzimas activen idénticas vías de señalización.

Se conocen al menos cinco clases diferentes de receptores acoplados a enzimas: 1) receptores con actividad tirosín cinasa intrínseca; 2) receptores asociados a tirosín cinasas; 3) receptores con actividad serín/treonín cinasa; 4) guanilato ciclasas de transmembrana y 5) receptores asociados a histidín cinasas. De ellas, las dos primeras son las más importantes desde el punto de vista cuantitativo, y también las más importantes desde la perspectiva de los mecanismos de acción hormonal.

Receptores tirosín cinasa (RTKs)

Los receptores tirosín cinasa (RTKs) constituyen una amplia clase de proteínas codificadas por múltiples genes diferentes que se agrupan en 16 subfamilias estructurales. Estos receptores típicamente dimerizan tras unirse a sus ligandos específicos (aunque algunos, como los receptores de insulina y de IGF-1, tienen estructura dimérica), lo que aproxima los dominios tirosín cinasa de las dos colas citosólicas, que se fosforilan mutuamente (trans-autofosforilación). Esta fosforilación de los dominios tirosín cinasa aumenta la actividad catalítica de los mismos, con fosforilación de tirosinas adicionales en otros dominios de las colas citosólicas. Estas fosforilaciones generan puntos de unión de alta afinidad a los que se van a unir proteínas específicas, que a su vez serán fosforiladas y activadas. Se forma así un complejo supramolecular de señalización (*signaling complex*) asociado con el receptor o, en algunos casos, con una proteína asociada al receptor que actúa como punto de ensamblaje del complejo de señalización. Este sería el caso, por ejemplo, del receptor de insulina, que fosforila a IRS1 (*insulin receptor substrate-1*), proteína sobre la que se ensamblará el complejo de señalización.

Las proteínas de señalización que se unen a los residuos de fosfotirosina, ya sea en los propios RTKs activados o en proteínas asociadas a los mismos, tienen estructuras y funciones muy diferentes, aunque habitualmente comparten dominios de unión a fosfotirosina evolutivamente muy conservados: dominios SH2 (*Src homology region*) o, con menos frecuencia, dominios PTB (*phosphotyrosine-binding*). Varias vías de señalización muy importantes dependen de esta interacción entre dominios SH2 y RTKs activados. Aunque la complejidad es importante, el mecanismo básico subyacente es el ensamblaje ordenado de módulos que, encajando entre sí como piezas de un juego de Lego, van reclutando enzimas específicos, entre los que cabe destacar tres:

1) La fosfolipasa C-gamma (PLC-gamma), que funciona de manera análoga a la PLC-beta activada por GPCRs, hidrolizando PIP2 en la cara interna de la membrana para generar IP3 y DAG, activando así CaM cinasas y PKC.
2) La fosfoinosítido-3 cinasa (PI3K), que va a generar lípidos fosforilados en la cara interna de la membrana plasmática, que actuarán a su vez como puntos de anclaje de distintas proteínas de señalización, como por ejemplo Akt.
3) Ras, una GTPasa de pequeño tamaño con actividad serina/treonina cinasa, localizada en la cara interna de la membrana plasmática, que pone en marcha una importantísima cascada enzimática amplificadora: Ras fosforila a MAP cinasa-cinasa-cinasa (MAPKKK, o Raf); esta fosforila a Map cinasa-cinasa (MAPKK o Mek, de MAP kinase/ERK kinase), que a su vez fosforila a MAP cinasa (MAPK o Erk, de *extracellular signal-regulated kinase*). MAPK, en última instancia, fosforila múltiples sustratos, tanto en el citosol (activando o inactivando proteínas) como en el núcleo (regulando a este nivel la expresión génica).

Receptores asociados a tirosín cinasas

A diferencia de los RTKs, estos receptores carecen de actividad enzimática intrínseca, por lo que dependen de enzimas citosólicas para ejercer su acción. Algunos de estos receptores se asocian con una familia de tirosín cinasas citosólicas denominadas colectivamente Src, reclutadas por receptores asociados a tirosín cinasas, pero también por RTKs, e incluso por GPCRs. En otros casos, la tirosín cinasa citosólica es una Janus cinasa (JAK), que fosforila y regula a una familia de proteínas reguladoras de la expresión génica denominada colectivamente STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Esta ruta de señalización dependiente de JAK-STAT (utilizada, por ejemplo, por prolactina y hormona de crecimiento) constituye una de las rutas más directas entre los receptores de membrana y el núcleo. Las STATs, tras ser fosforiladas, dimerizan, se translocan al núcleo y activan la transcripción de genes específicos.

Como hemos visto, aunque los sistemas de segundos mensajeros utilizados difieren, todos los receptores de membrana ejercen buena parte de sus acciones estimulando distintas familias de proteín cinasas. Estas cinasas, sin embargo, no funcionan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

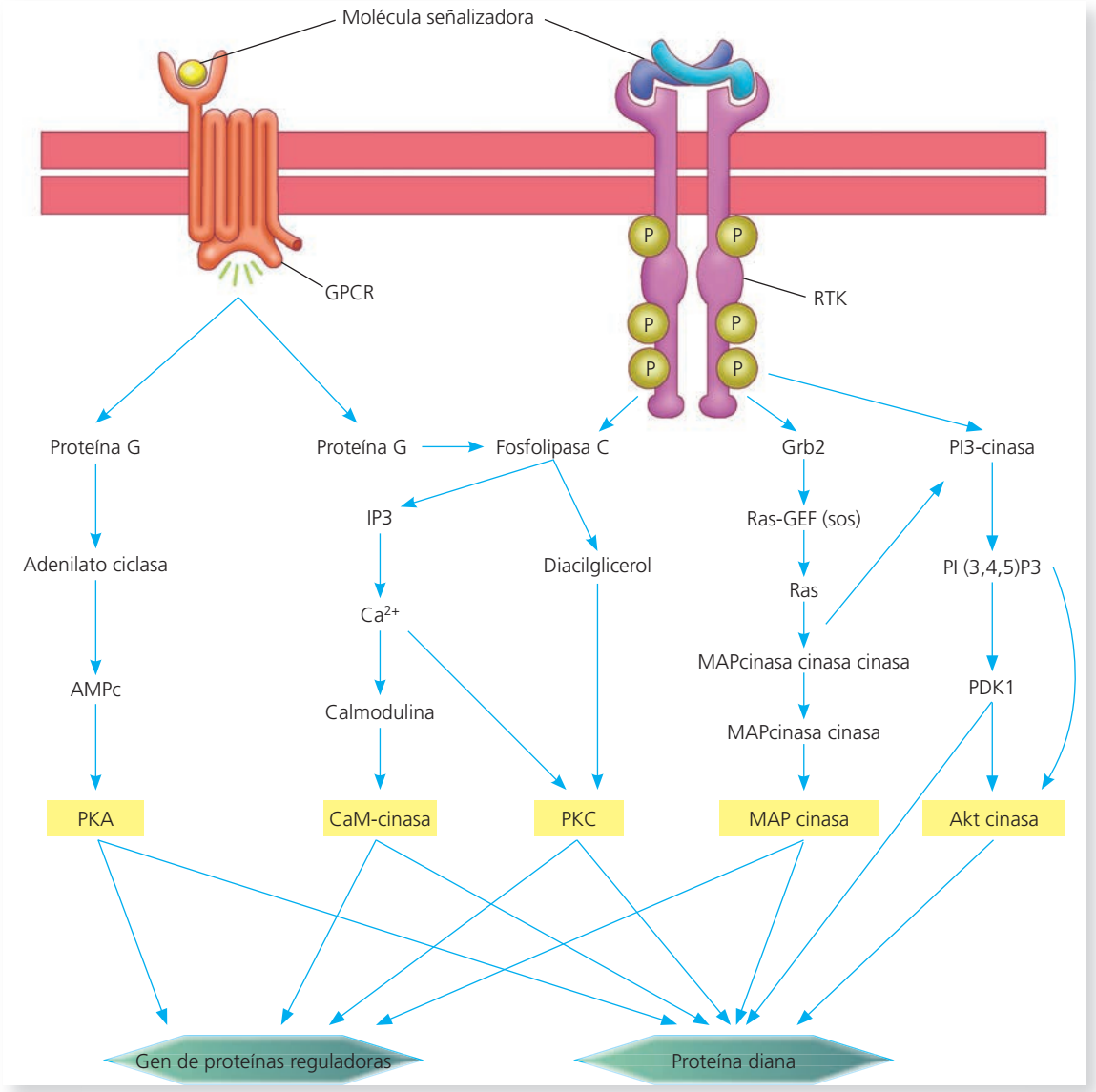


Figura 52.3 Vías de señalización paralelas activadas por GPCRs, RTKs o ambos. Las cinco cinasas situadas al final de cada vía de señalización fosforilan a sus proteínas diana, muchas de las cuales son proteínas que actúan como reguladoras de la expresión génica. Nótese que las fosfolipasas C (centro) activadas por cada familia de receptores son diferentes: PLCbeta en el caso de los GPCRs y PLCgamma en el caso de los RTKs.

aisladamente dentro de la célula, sino que sus efectos son contrarrestados por fosfatasas específicas, encargadas de desfosforilar residuos de tirosina o serina/treonina. Estas fosfatasas tienen a su cargo, por lo tanto, inactivar de forma selectiva las respuestas iniciadas por la activación de receptores de membrana. Así, los residuos de serina fosforilados por la proteín cinasa A son habitualmente desfosforilados por una fosfatasa específica, la proteín fosfatasa 1.

Una segunda forma de modular la actividad de los receptores de membrana depende de la capacidad de la célula para variar cuantitativamente su número, mediante mecanismos de regulación al alza, incrementando la síntesis de receptores, por ejemplo en respuesta a una estimulación hormonal insuficiente, o mecanismos de regulación a la baja. Estos últimos son particularmente interesantes y han sido y siguen siendo objeto de intenso estudio. La unión de un ligando a su receptor de membrana se sigue en muchos casos de un proceso de internalización del complejo ligando-receptor por un mecanismo de endocitosis mediado por clatrina. Generalmente se asume que los efectos de las hormonas peptídicas se producen básicamente a nivel de la membrana plasmática y que el papel de la endocitosis de los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

complejos hormona-receptor se reduce a finalizar la acción hormonal, desacoplando el ligando y el receptor, reciclando de nuevo este último a la membrana celular o vehiculándolo a los lisosomas para su degradación. Sin embargo, algunos estudios realizados con RTKs demuestran que el receptor activado continúa reclutando y activando efectores incluso después de haberse integrado en endosomas. Aún más, se ha comprobado que las moléculas de señalización asociadas con los receptores activados pueden diferir significativamente cuando se comparan receptores todavía localizados en la membrana con receptores ya internalizados. Esto añadiría una complicación adicional al mecanismo de transducción de señales, incorporando, por así decirlo, una tercera dimensión espacial al mismo, que generaría especificidades dependientes de la localización subcelular del complejo ligando-receptor, cuyas implicaciones aún estamos lejos de comprender.

SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTE DE RECEPTORES INTRACELULARES

Las hormonas de naturaleza liposoluble (hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D) circulan en la sangre unidas a proteínas transportadoras hasta alcanzar sus células diana. A este nivel, su hidrofobicidad les permite acceder al interior celular con facilidad por difusión simple, aunque hay también algunas evidencias de que en algunos casos pueden ser captadas por endocitosis de sus proteínas transportadoras. En cualquier caso, su mecanismo de acción es bastante más directo que en el caso de las hormonas peptídicas, interaccionando directamente con factores de transcripción intracelulares, que a su vez regulan la expresión de genes específicos. Los receptores intracelulares para este tipo de hormonas evolucionaron probablemente a partir de sistemas receptoriales nucleares activados por metabolitos intracelulares, como los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs), por adquisición de la capacidad de reconocer ligandos de origen extracelular, lo que explicaría la localización de estos receptores en el interior celular.

Desde el punto de vista estructural se distinguen siete familias dentro de la superfamilia de receptores intracelulares (I, II, III, IV, V, VI y 0). Las seis primeras están bien definidas, agrupándose en la familia 0 diferentes receptores estructuralmente menos similares, en general con ligandos aún no conocidos. Dentro de la familia I se englobarían los receptores de triiodotironina, ácido todo-trans retinoico y vitamina D. En la familia II estaría incluido el receptor de ácido 9-cis retinoico, mientras que los receptores de hormonas esteroideas estarían incluidos en la familia III (receptores de estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralcorticoides). En cuanto a su mecanismo de acción, tendríamos dos tipos diferenciados de receptores: 1) los receptores de tipo I, que se localizan preferentemente en el citosol en ausencia de ligando, se translocan al núcleo tras unir el ligando e interaccionan como homodímeros con el ADN nuclear; los receptores más característicos de este tipo son los receptores clásicos de esteroides (miembros de la familia III); 2) los receptores de tipo II, que se localizan preferentemente a nivel nuclear, tanto en ausencia como en presencia de ligando, e interaccionan con el ADN nuclear preferentemente como heterodímeros; en este tipo se encuadrarían receptores pertenecientes a las familias I y II.

Receptores intracelulares de tipo I (esteroides)

Las hormonas esteroideas circulan en el plasma unidas a proteínas transportadoras. Acceden al interior celular fundamentalmente por difusión. Aunque la mayor parte de los receptores de esteroides residen en el citosol, hay cierta especificidad en la distribución: los receptores de estrógenos se localizan principalmente en el núcleo, los receptores de andrógenos lo hacen en el citosol y los receptores de progesterona tienen una distribución mixta. Estos receptores forman complejos inactivos con varias proteínas, generalmente pertenecientes a la familia de proteínas de estrés térmico (HSP, *heat shock proteins*), especialmente HSP70 y HSP90. La unión del receptor con las HSP lo mantiene en una conformación que facilita su unión con esteroides. Una vez que la hormona se liga al receptor, las HSP se disocian del complejo y el receptor se asocia con chaperonas e importinas que facilitan su translocación al núcleo. A este nivel, los receptores de esteroides forman homodímeros que se unen a secuencias específicas de ADN. Estas secuencias, elementos de respuesta a esteroides (SRE, *steroid response elements*), son en general secuencias palindrómicas separadas por tres nucleótidos. La unión de los receptores a los SRE dispara el reclutamiento de un complejo multiproteico coactivador que activa la transcripción modificando la estructura de la cromatina (acetilando histonas por medio de histona-acetiltransferasas) e interaccionando con la maquinaria transcripcional basal. El resultado es la activación controlada hormonalmente de la transcripción de genes específicos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Receptores intracelulares de tipo II (hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D)

Los receptores de tipo II, a diferencia de los anteriores, tienen su secuencia de localización nuclear expuesta incluso en ausencia de ligando, por lo que pueden translocarse libremente al núcleo. Dado que su dominio de unión a ADN presenta una conformación estable con independencia de la presencia o no del ligando, ambas formas del receptor, libre o ligada, pueden unirse a los elementos de respuesta hormonal formando, por lo general, heterodímeros, en particular con el receptor de ácido 9-cis retinoico (RXR). Estos heterodímeros reclutan un complejo co-represor con actividad histona-deacetilasa. Esto induce la condensación de la cromatina, con inhibición de la transcripción. Cuando el ligando específico se une al receptor, el complejo co-represor se disocia, reclutándose un complejo coactivador, tras lo cual el mecanismo opera de forma similar a la descrita para los receptores de tipo I. Este mecanismo de acción permite que los receptores de tipo II puedan tanto activar como inhibir la transcripción de genes específicos de forma hormona-dependiente (figura 52.4).

Las acciones genómicas de los receptores intracelulares, tanto de tipo I como de tipo II, ocurren en múltiples etapas sucesivas, con una respuesta primaria que se produce en los 30 primeros minutos y que cursa con la activación de un pequeño subconjunto de genes. Las proteínas codificadas por estos genes activan a su vez a otros genes, produciendo una respuesta diferida en el tiempo, la respuesta

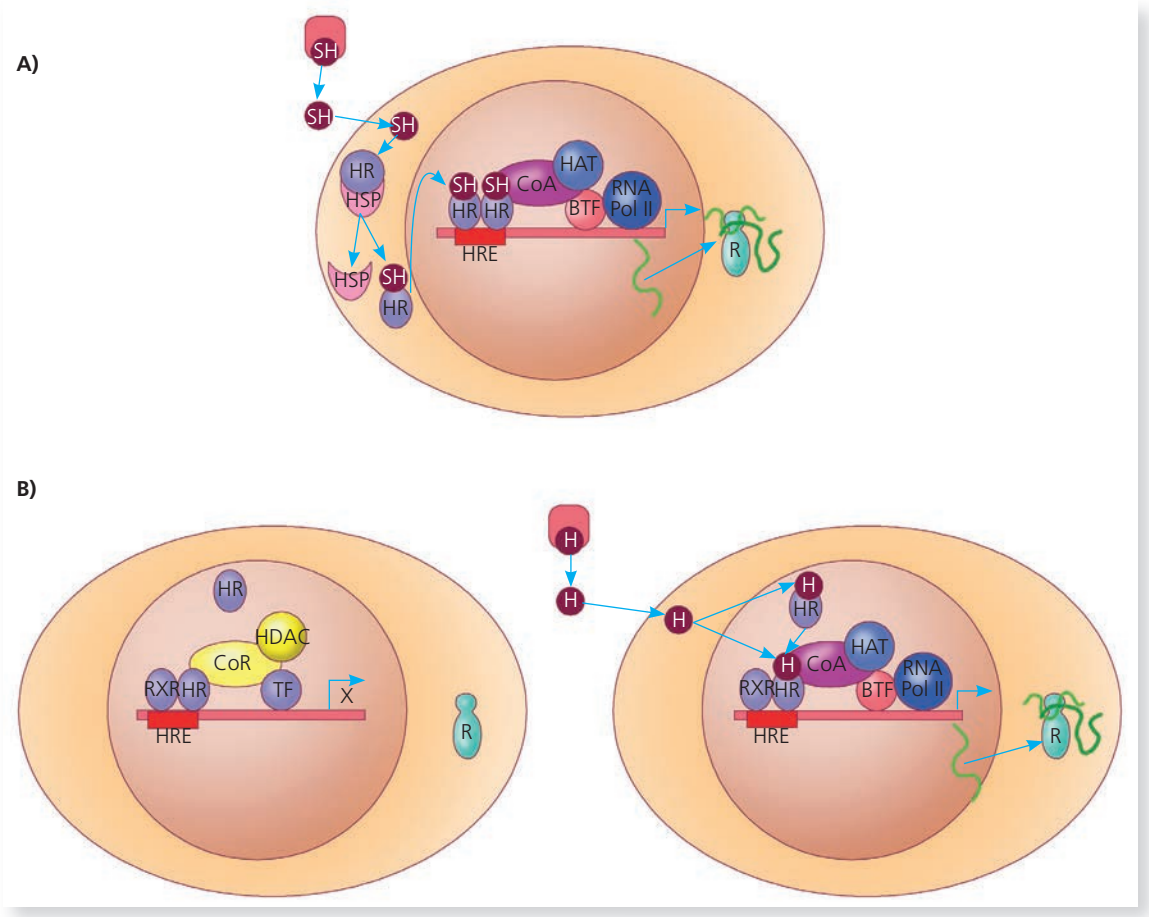


Figura 52.4 Mecanismo de acción de los receptores intracelulares (detalles desarrollados en el texto). **A)** Mecanismo de acción de los receptores intracelulares de tipo I (hormonas esteroideas). **B)** Mecanismo de acción de los receptores intracelulares de tipo II (hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D). SH: hormona esteroidea, HR: receptor hormonal, HSP: proteínas de estrés térmico, HRE: elemento de respuesta hormonal, CoA: complejo coactivador, HAT: histona-acetiltransferasa, BTF: factores de transcripción basales, RNA Pol II: ARN polimerasa II, R: ribosoma, H: hormona, RXR: receptor de ácido 9-cis retinoico, CoR: complejo correpresor, HDAC: histona deacetilasa, TF: factor de transcripción.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

secundaria. Algunas de estas respuestas secundarias contribuyen a regular la acción global de la hormona, actuando como reguladores negativos de la respuesta primaria. De esta forma, un estímulo hormonal simple puede causar cambios complejos en el patrón de expresión génica.

Las respuestas a las hormonas liposolubles están determinadas tanto por la naturaleza de la célula diana, como por los factores de transcripción expresados por la misma. Así, solo algunas células presentan receptores para un ligando dado, y las que presentan receptores contienen diferentes combinaciones de factores de transcripción con capacidad para asociarse al receptor activado.

Además de las acciones convencionales de las hormonas esteroideas y afines, lentas en su puesta en marcha, existen acciones no convencionales de naturaleza mucho más rápida (en segundos), no genómicas y mediadas por receptores de membrana. Así, la testosterona y otros esteroides interaccionan con un receptor de membrana perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR6A), interaccionando con una proteína Gi y activando la vía de MAPK, y probablemente también PI3K, PKC y Src. Se han identificado al menos dos receptores de membrana con capacidad para mediar acciones rápidas no genómicas de la progesterona, activando al menos a 4 sistemas de cinasas extranucleares (PKA, PKC, CaMKII y PKG). En el caso del estradiol, se han identificado también receptores de membrana derivados tanto de la forma alfa como de la forma beta del receptor, que ejercerían acciones rápidas no genómicas activando CREB mediante estimulación de la vía de señalización dependiente de MAPK. Tomados conjuntamente, estos datos indican que las hormonas esteroideas, además de ejercer acciones directas sobre el genoma, pueden inducir activación paralela de algunas de las mismas vías de señalización activadas por hormonas peptídicas. Por su parte, las hormonas peptídicas, actuando sobre sus receptores de membrana, fosforilan los factores de transcripción reclutados a nivel nuclear por las hormonas esteroideas, modulando su actividad. Estas interacciones recíprocas entre vías estimuladas por hormonas peptídicas y vías estimuladas por hormonas esteroideas, cada día más evidentes, proporcionan un grado adicional de integración, flexibilidad y adaptabilidad a dos mecanismos de acción hormonal que tradicionalmente se han considerado como esencialmente independientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. y Walter, P. (eds.). "Mechanisms of cell communication", capítulo 15. En: *Molecular Biology of the Cell*. 2008, Garland Science, New York.
- Beato, M. y Klug, J. "Steroid hormone receptors: an update". *Human Reproduction Update*, 2000; 6: 225-236.
- Hunter, T. "Signaling-2000 and beyond". *Cell*, 2000; 100: 123-127.
- Lemmon, M.A. y Schlessinger, J. "Cell signaling by receptor-tyrosine kinases". *Cell*, 2010, 141: 1117-1134.
- Mani, S.K.; Mermelstein, P.G.; Tetel, M.J. y Anesetti, G. "Horm. Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action". *Metab. Res*. 2012; 44: 569-576.
- Puzianowska-Kuznicka, M.; Pawlik-Pachucka, E.; Owczarz M.; BudziNska, M. y Polosak, J. "Small-Molecule Hormones: Molecular Mechanisms of Action". *Int. J. Endocrinol.* 2013; ID 601246. Doi:10.1155/2013/601246.
- Scott, J.D y Pawson, T. "Cell communication: The inside history". *Scientific American*, 2000; 282: 54-61.
- Wess, J. "G-protein-coupled receptors: molecular mechanisms involved in receptor activation and selectivity of G-protein recognition". *FASEB J*. 1997; 11: 346-354.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 53

Hipotálamo. Neurohipófisis

Graça Ferreira-Dias

Contenidos:

- **Embriología y anatomía.**
- **El eje hipotálamo-hipofisario.**
- **Regulación de la secreción hormonal hipotalámica: GnRH, TRH, CRH, GHRH, somatostatina, dopamina, oxitocina y hormona antidiurética.**
- **Otras hormonas del hipotálamo.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El **hipotálamo** (del griego *hypo* -por debajo- y *thalamus* -una región del cerebro llamada de tálamo- es un centro neurológico y endocrino, donde el sistema nervioso se conecta con el sistema endocrino. En las diferentes especies animales, el hipotálamo y la hipófisis, con sus ligaciones neuronales y vasculares, forman una unidad fisiológica especializada y muy importante en el control de innumerables funciones fisiológicas. Este órgano regula las funciones viscerales, incluyendo el sueño, el equilibrio hídrico, la temperatura corporal, la ingestión de alimento, la función cardiovascular, la secreción de la leche, el crecimiento, la función y secreción de la glándula tiroides, de las glándulas adrenales, del páncreas endocrino y el comportamiento emocional y sexual, afectando la fisiología de virtualmente todos los demás órganos y sistemas (figura 53.1).

Las neuronas del hipotálamo producen las **neurohormonas,** que son moléculas de pequeña masa molecular, liberadas de las terminaciones de los axones, que entran en los capilares sanguíneos y viajan hasta los tejidos diana.

La **hipófisis** consta de la **adenohipófisis** (hipófisis anterior) y la **neurohipófisis** (hipófisis posterior).

EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

La función del hipotálamo y de la neurohipófisis se explica gracias a su desarrollo embriológico y a la relación anatómica entre estas dos estructuras. En el embrión, el hipotálamo se desarrolla en el diencéfalo, específicamente en sus paredes laterales. El **hipotálamo** forma las porciones ventral y rostral de la pared del tercer ventrículo y está separado del tálamo en la región dorsal por el surco hipotalámico. Externamente son visibles los (I) cuerpos mamilares *(corpora mamillaria)*, (II) el tuber cinério, (III) el infundíbulo y el (IV) quiasma óptico. Los **cuerpos mamilares** forman dos protuberancias redondeadas en la superficie ventral del hipotálamo, en cada lado de la línea mediana, cerca de los pedúnculos cerebrales (figura 53.2). El **hipotálamo**

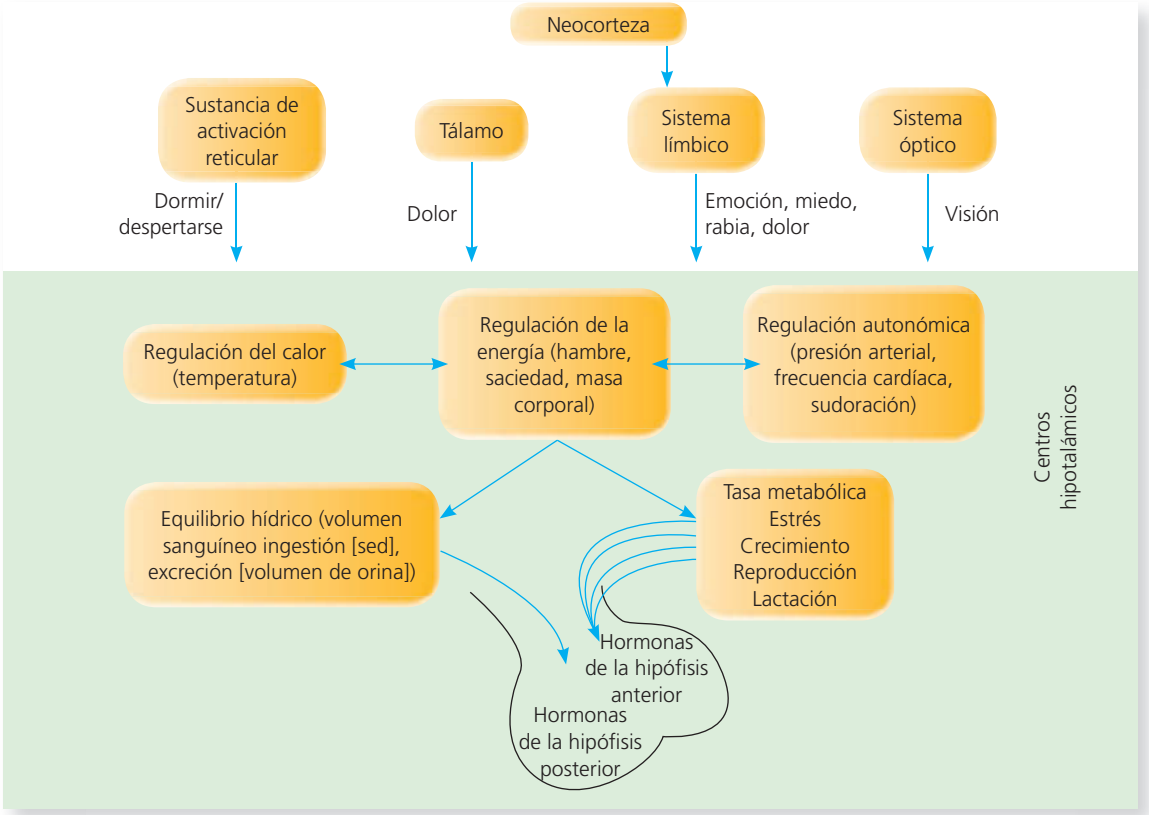


Figura. 53.1 Los estímulos de las diferentes partes del cerebro, así como de la sustancia activadora reticular, del tálamo, del neocórtex y su relación con el sistema límbico, del sistema óptico, van a enviar sus señales a varios centros hipotalámicos reguladores de varias funciones fisiológicas a través de la hipófisis. El sueño, el estrés, las necesidades energéticas, la temperatura, el dolor, así como señales del sistema nervioso autónomo y otros factores influencian la función de la hipófisis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

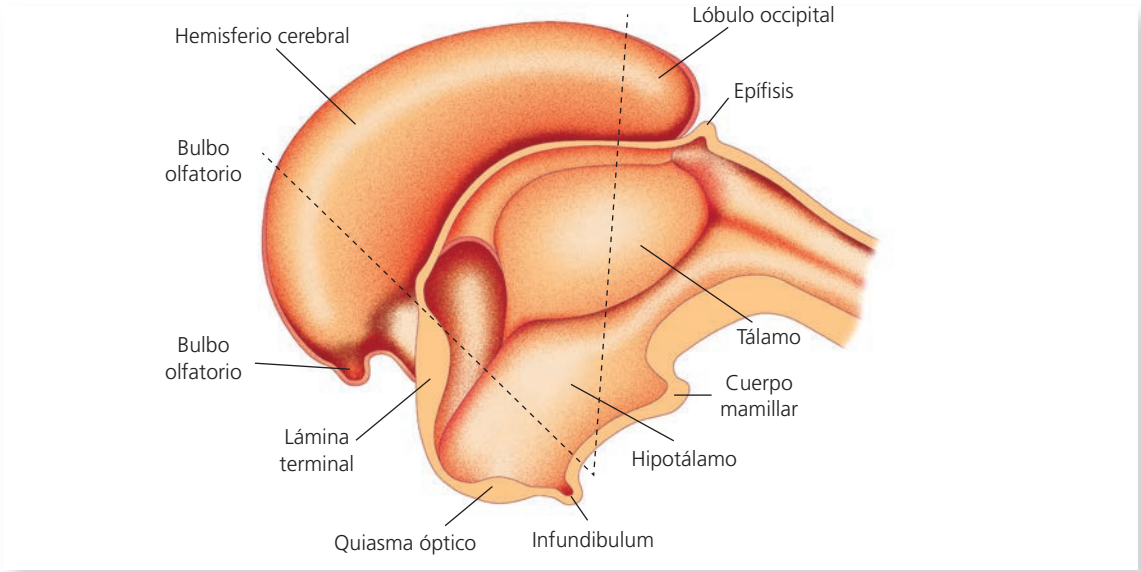


Figura 53.2 La superficie media de la mitad derecha del telencéfalo y diencéfalo en un embrión de 8 semanas. Están representados en esta figura el tálamo (separado del hipotálamo por el surco hipotalámico), el *infundibulum* (una extensión del diencéfalo) y protuberancias que originan los cuerpos mamilares.

se diferencia en un gran número de áreas de **núcleos hipotalámicos.**

La **hipófisis** se desarrolla a partir de dos áreas distintas: la bolsa **Rathke,** formada de la cavidad oral primitiva, y el infundíbulo, que es una extensión del diencéfalo (figura 53.3). Las células en la bolsa **Rathke** se multiplican y forman el **lóbulo anterior de la hipófisis**, o **adenohipófisis,** mientras una pequeña extensión de este lóbulo –la ***pars tuberalis***– crece a lo largo del tallo del infundíbulo. La pared posterior de la bolsa **Rathke** se desarrolla en la **pars intermedia,** mientras el infundíbulo originará el **tallo** y la **parte nerviosa** o **lóbulo posterior de la hipófisis** o **neurohipófisis.** Esta porción de la hipófisis es formada por células de la neuroglia y contiene un gran número de fibras nerviosas del hipotálamo. La neurohipófisis es una excrecencia del propio encéfalo, mientras la adenohipósifisis se desarrolla a partir del ectodermo oral.

La **hipófisis** se encuentra en la fosa hipofisaria del hueso esfenoide (figura 53.4), en el centro de la fosa craniana mediana y está rodeada por una pe-

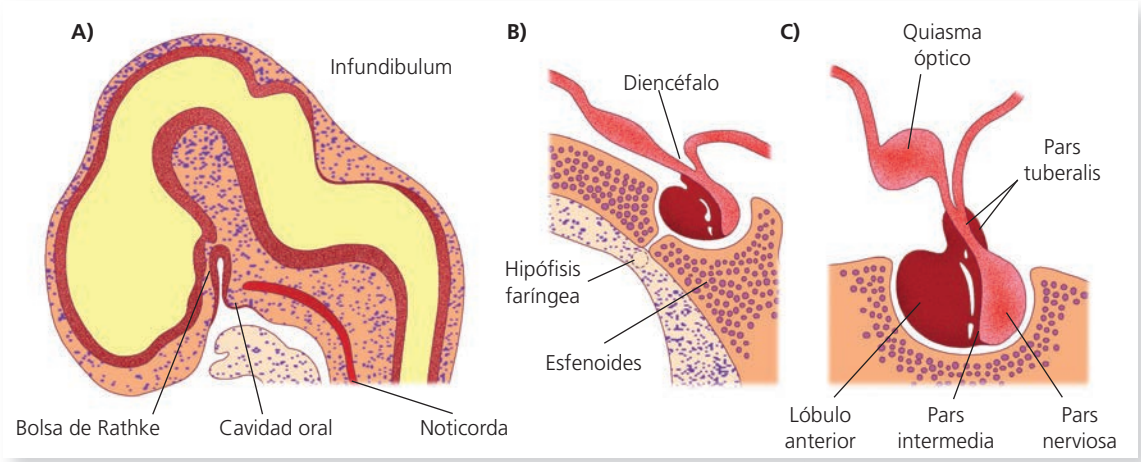


Figura 53.3 **A)** Sección sagital de la parte cefálica de un embrión de 6 semanas, mostrando la bolsa de Rathke como una protrusión dorsal de la cavidad oral y el infundíbulo como un engrosamiento del suelo del diencéfalo. **B) y C)** Cortes sagitales de la hipófisis en desarrollo de la 11ª a la 16ª semana de desarrollo, respectivamente. Nótese la formación de la *pars tuberalis* alrededor del tallo de la *pars nervosa.*

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

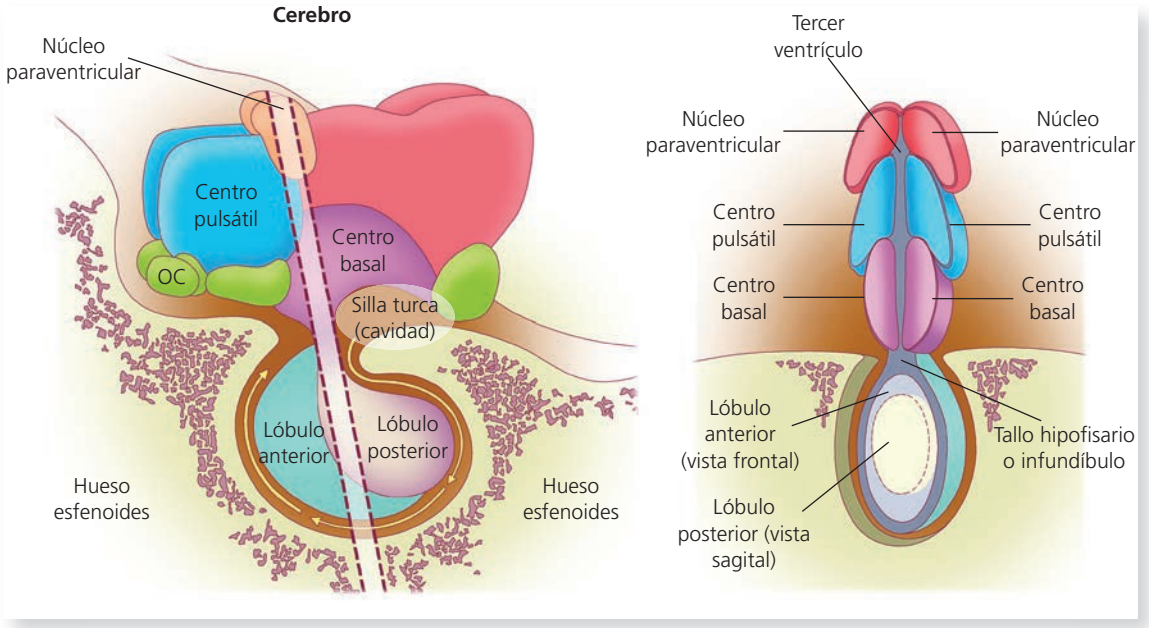


Figura 53.4 En los cortes sagital y frontal del hipotálamo e hipófisis, los lóbulos anteriores y posteriores de la hipófisis están posicionados en la *sella turcica,* una depresión del hueso esfenoide. Están aquí representados algunos núcleos de neuronas en el hipotálamo (núcleos hipotalámicos), como el núcleo paraventricular, el centro de pulsos y el centro tónico de GnRH.

queña cavidad en el hueso, denominada como *silla turca*. La siguiente terminología se recomienda para describir las diferentes partes que forman la hipófisis:

1) La **adenohipófisis** se refiere al *lobus glandularis*, su lóbulo anterior es el *pars distalis* y *pars tuberalis.* El lóbulo posterior es el *pars intermedia* y *processus infundibulum.* La ***pars intermedia*** existe en los animales domésticos, pero solo está presente durante la vida fetal en humanos.
2) La **neurohipófisis** es el *lobus nervosus* (*pars nervosa*), mientras el infundíbulo consiste en el *pediculus infundibularis, bulbus infundibularis* y *labrum infundibularias* o eminencia media del *tuber cinerum*.

EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

Pars distalis

El lóbulo anterior de la adenohipófise, o *pars distalis*, constituye dos terceras partes de la hipófisis. Tradicionalmente sus células son agrupadas en células cromofóbicas (que no se tiñen) y cromofílicas (que se tiñen), de las cuales algunas son acidófilas y otras basofílicas. Las células cromofóbicas representan un estado inactivo de las células cromofílicas. Las células acidófilas son las que sintetizan la hormona prolactina (PRL) y las hormonas de crecimiento (*growth hormone*, GH). Las células basofílicas producen la hormona estimuladora de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH), hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH), hormona folículo estimulante (f*ollicle stimulating hormone*, FSH), hormona adrenocorticotropina (*adrenocorticotropin hormone*, ACTH) o β-lipotropina. La TSH es secretada por las células designadas tirotropas, ACTH y β-lipotropina por los corticotropas, mientras LH y FSH por las gonadotropas, PRL por las lactotropas y GH por las somatotropas (figura 53.5).

Pars intermedia

Esta es la porción más pequeña de la hipófisis. Sin embargo, las células de la *pars intermedia* secretan la hormona estimulante de los melanocitos (hormona estimulante de melanocitos, MSH) y cantidades reducidas de ACTH. Además, algunas células de esta región de la hipófisis migran hacia la parte distal y constituyen las células productoras de ACTH y de β-lipotropina. A pesar de no ser bien conocida la función de la parte intermedia en mamíferos, en los anfibios y reptiles, la MSH causa la dispersión de los melanóforos y oscurecimiento de la piel. En perros y caballos, adenomas del lóbulo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

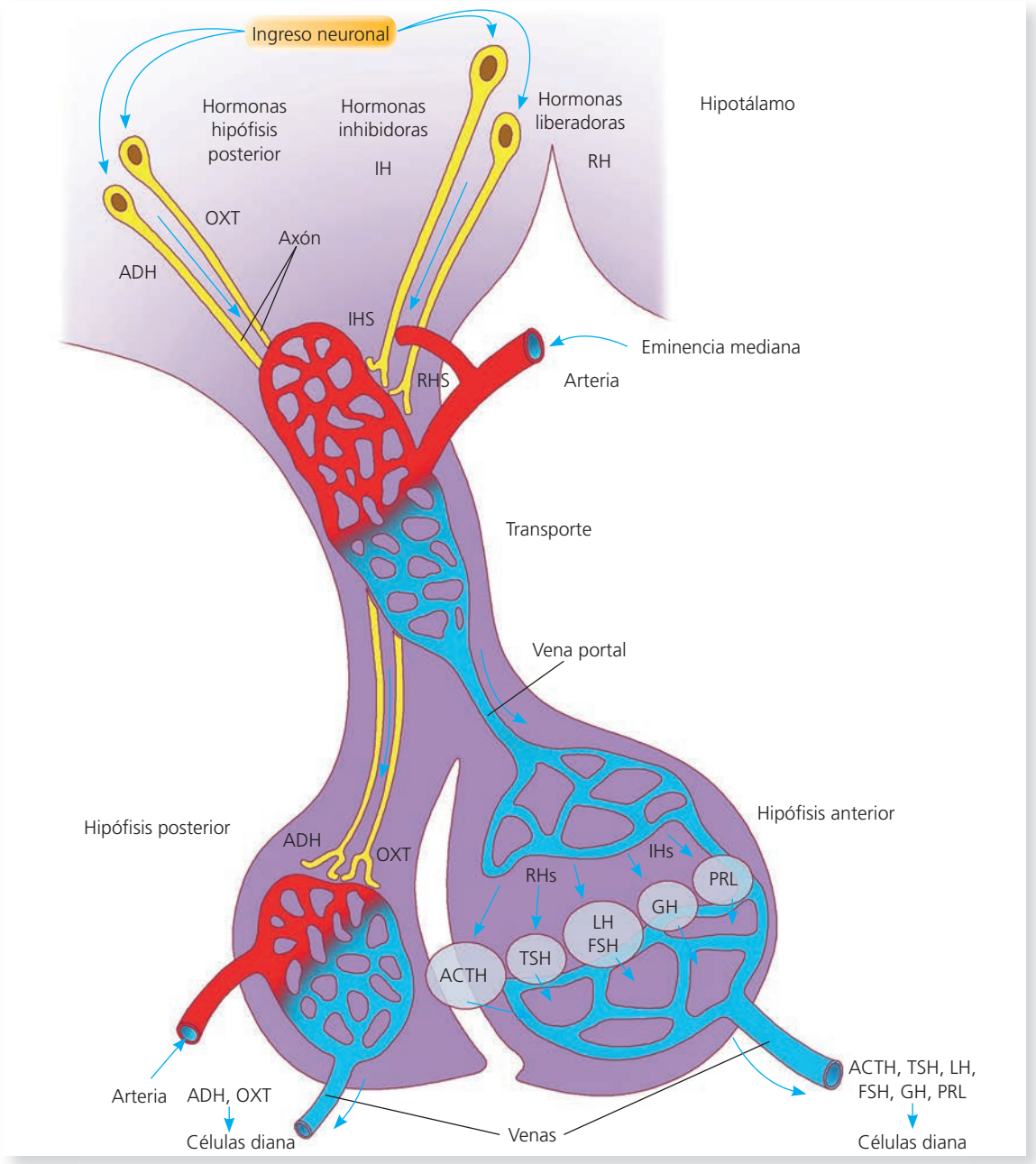


Figura 53.5 Relación anatómica y funcional entre el hipotálamo y la hipófisis anterior y posterior. La glándula pituitaria incluye la *pars distalis* (adenohipófisis o hipófisis anterior), la *pars intermedia* y la *pars nervosa* (neurohipófisis o hipófisis posterior). En la parte superior de la figura está representado el hipotálamo, el tercer ventrículo y las neuronas que secretan **neurohormonas,** las hormonas ADH y oxitocina. La secreción de las hormonas por las neuronas hipotalámicas está afectada por fibras nerviosas aferentes corticales. Las hipofisiotropinas son secretadas al sistema porta hipotalámico-hipofisario, que consiste en un aporte sanguíneo derivado de venas que drenan los tejidos neurales en la eminencia media, donde están almacenadas grandes concentraciones de hormonas con origen en el hipotálamo. Desde ahí, las hormonas llegan hasta la porción anterior de la hipófisis (adenohipófisis) donde estimulan células específicas. Neurotransmisores u otras sustancias también se difunden desde el tercer ventrículo hasta el sistema porta. Las hormonas hipotalámicas oxitocina y ADH son directamente depositadas por los axones en la circulación sanguínea en la hipófisis posterior (o neurohipófisis; *pars nervosa*) que es una extensión del tejido neural. ACTH: hormona adrenocorticotropa; ADH: hormona antidiurética; CRH: hormona liberadora de corticotropina; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona del crecimiento; GHRH: hormona liberadora de GH; GHIH: hormona inhibidora de GH; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante; PRH: hormona liberadora de prolactina; PIH: hormona inhibidora de prolactina; TRH: hormona liberadora de trirotropina; TSH: hormona estimulante del tiroides.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

intermedio de la hipófisis pueden producir grandes cantidades de ACTH, proopiomielocortinas (péptido similar a la corticotropina del lóbulo intermedio; CLIP), endorfinas y encefalinas.

Neurohipófisis

La neurohipófisis, también llamada de lóbulo posterior de la hipófisis, tiene células designadas por pituicitos y fibras nerviosas no mielinizadas, derivadas de las neuronas neurosecretoras del hipotálamo. Esas fibras nerviosas transportan las hormonas oxitocina y ADH, que son sintetizadas en núcleos específicos del hipotálamo y son liberadas en la terminación del axón, en los capilares sanguíneos que existen en el lóbulo posterior de la hipófisis (figura 53.5).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL HIPOTALÁMICA

Como una porción compleja del cerebro que es, el hipotálamo consiste en grupos de neuronas designados por **núcleos hipotalámicos**, cada uno con un nombre específico. Estos núcleos se localizan en las áreas craneal, medial, lateral y caudal. Las interacciones fisiológicas que ocurren entre el hipotálamo-hipófisis están representadas en la (figura 53.1 y 53.5). Esas neuronas son responsables de la síntesis de hormonas de liberación (GnRH, TRH, CRH, GHRH), que son transportadas por los axones hasta una red muy sofisticada y especializada de capilares sanguíneos, conocida como sistema porta hipotálamo-hipofisario (figura 53.5). De este modo, cantidades extremamente reducidas (picogramos; 10-12/mL de sangre) de hormonas liberadoras alcanzan las células en la hipófisis anterior. Ahí, estas hormonas son transferidas hacia otro plexo capilar en el lóbulo anterior de la hipófisis, estimulando a las células de la pituitaria a producir otras hormonas. El sistema porta hipotálamo-hipofisario tiene la ventaja de permitir que cantidades mínimas de hormonas liberadoras actúen directamente en las células de la hipófisis anterior, antes de ser diluida en la circulación sistémica. A pesar de que estas vías neurales incluyen solamente neuronas excitatorias, que causan la activación de otras neuronas o tejidos, hay también otros tipos de neuronas en el sistema nervioso central (las neuronas inhibitorias), que inhiben otras neuronas. Lo que distingue estos dos tipos de neuronas es el tipo de neurotransmisor liberado por cada una de ellas. Así, un neurotransmisor excitatorio aumenta la probabilidad de formación de potenciales de acción postsinápticos. En oposición, un neurotransmisor inhibitorio disminuye la posibilidad de que ocurran potenciales de acción pos-sinápticos. Esto significa que la capacidad de formación de potenciales de acción postsinápticos depende de la ratio entre la excitación y la inhibición pre-sináptica.

El ***área craneal*** o anterior del hipotálamo está relacionado con la síntesis de las hormonas liberadoras, como la GnRH **(hormona liberadora de gonadotropinas)**, TRH **(hormona liberadora de tirotropina)** y GHRH **(hormona liberadora de la hormona de crecimiento).** El ***área lateral*** del hipotálamo es una región de cruce entre señales del sistema límbico, del mesencéfalo y de otras regiones del hipotálamo. El hipotálamo lateral, así como la eminencia media, contiene neuronas amielínicas aisladas, no organizadas en núcleos individualizados. Los núcleos mediales separan los núcleos laterales del tercer ventrículo. Además, otras hormonas son secretadas por diferentes neuronas localizadas en distintos núcleos y regiones hipotalámicas, como el paraventricular, supraóptico, preoptico y arcuato. Estos núcleos hipotalámicos rodean una pequeña concavidad en el centro del cerebro conocido como el **tercer ventrículo**.

GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas)

La hormona **GnRH** es una neurohormona formada por una cadena peptídica de 10 aminoácidos. Los núcleos que influencian la actividad ovárica en las hembras a través de la producción de **GnRH** son el **centro de pulsos** y el **centro tónico** de síntesis basal (figura 53.4). Esas neuronas son responsables por la síntesis de la **GnRH**, que es transportada por los axones hasta el sistema porta hipotálamo-hipofisario. La secreción de la GnRH es pulsátil y causa el aumento en la sangre de las gonadotropinas producidas en la hipófisis anterior (**FSH,** hormona folículo estimulante; **LH,** hormona luteinizante). Sin embargo, la administración exógena y continua de GnRH puede causar la supresión de la producción de las gonadotropinas.

Las neuronas que secretan GnRH tienen conexiones nerviosas con el sistema límbico, que es un área involucrada en el control de la actividad y comportamiento sexual y las emociones.

TRH (hormona liberadora de tirotropina)

La glándula tiroides tiene una importancia crucial en la regulación del metabolismo, incluyendo la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

utilización de lípidos, la síntesis proteica, el metabolismo del calcio, la calorigénesis y el consumo de oxígeno. La hormona de liberación TRH, secretada en el hipotálamo, es formada por una cadena de tres aminoácidos: ácido glutámico, histidina y prolina. La TRH entra en el sistema porta hipofisario y llega hasta la adenohipófisis, donde estimula la secreción de TSH (hormona estimulante del tiroides) por las tirotropas. Luego, entra en la circulación sistémica y llega hasta la glándula tiroides, donde ejerce su acción.

La TRH aparece muy pronto en la escala evolutiva animal y sus concentraciones en otras regiones del cerebro sobrepasan las del hipotálamo, ya que también es un neurotransmisor/neuromodulador existente en el cerebro y médula espinal. Más recientemente, su presencia ha sido también identificada en el páncreas e intestino. Esto justifica que además de su acción en la función tiroidea, la TRH está implicada en varios procesos fisiológicos, como es el control de la temperatura corporal y del comportamiento en la mayoría de los animales. Las células productoras de TRH son estimuladas o inhibidas por señales enviados por los centros superiores del encéfalo. Su síntesis está también regulada por la cantidad de hormonas tiroideas circulantes, así, cuando estas hormonas (**T4: tiroxina, T3: triiodotironina**) se encuentran en concentraciones elevadas, la producción de TRH es inhibida.

CRH (hormona liberadora de corticotropina)

Las glándulas adrenales tienen como función la protección contra el estrés físico o emocional, promoviendo adaptaciones cardiovasculares y metabólicas. La hormona CRH es una neurohormona peptídica constituida por una cadena de 41 aminoácidos, sintetizada en las neuronas del hipotálamo. Cuando llega a la hipófisis anterior a través del sistema porta, estimula la secreción de la corticotropina (**ACTH: hormona adrenocorticotropa**) por las células corticotropas, que van a estimular la síntesis de cortisol en la corteza de las glándulas adrenales. La CRH es una hormona que es regulada por el cortisol producido en la corteza adrenal, a través de un mecanismo de *feedback* negativo. Cuando el nivel de cortisol aumenta en circulación, la producción de CRH disminuye. La secreción de CRH puede ser estimulada por la hormona vasopresina (**ADH:** hormona antidiurética), involucrada en la regulación hídrica en el cuerpo.

Se ha demostrado que una excesiva secreción de CRH causa un incremento en el número y en tamaño de las células corticotropas de la hipófisis anterior, provocándose en muchos casos un tumor hipofisario. Por otro lado, la producción supra-fisiológica de CRH va a estimular excesivamente la corteza adrenal, así como la producción de corticoesteroides adrenales. Esta enfermedad se denomina síndrome de Cushing. Cuando, por el contrario, se verifica un descenso en las células productoras de CRH, se pueden originar deficiencias cortico-adrenales por una falta de estimulación de la hipófisis y de la corteza adrenal.

GHRH (somatomedina; hormona del crecimiento)

Los efectos más conocidos de hormona de crecimiento son la promoción del crecimiento lineal de los huesos largos y un balance positivo de nitrógeno, simultáneo con efectos lipolíticos (individuos altos y delgados). La GHRH es un péptido que ha sido descrito con un gran número de formas que difieren ente sí en el número de aminoácidos, que varían de 37 a 44. Esta neurohormona hipotalámica estimula la síntesis de GH (hormona del crecimiento) por los somatotrofos hipofisarios, vía sistema porta hipotálamo-hipofisario. El estrés, incluyendo el ejercicio físico, estimula la secreción de la GHRH. Tanto la GH, como los factores IGF-I y IGFII (*insulin growth factor* -I o II-), producidos en el hígado por acción de la GH, son designados por somatomedinas. Las somatomedinas ejercen una retroalimentación –*feedback*– negativo en el hipotálamo a nivel de GHRH y de la adenohipófisis, decreciendo la producción de GH. Cantidades excesivas de somatomedinas inhiben la secreción de GH en la hipófisis anterior y estimulan la secreción de GHIH (somatostatina) por el hipotálamo que, por su lado, inhibe la producción de GH.

Somatostatina (hormona inhibidora de la hormona del crecimiento, GHIH)

La hormona GHIH puede variar entre 14 a 28 aminoácidos y es producida por todo el sistema nervioso central y también por otros tejidos. El término somatostatina (*soma* –cuerpo-*; statin* -terminar la función) se acuñó al descubrirse que un extracto de hipotálamo inhibía la liberación de la GH en la hipófisis. La secreción de GHIH es estimulada por los nutrientes como la glucosa y los aminoácidos y por los neurotransmisores del sistema nervioso autónomo (adrenalina, noradrenalina, acetilcolina). En el páncreas, la somatostatina tiene una función paracrina en los islotes de Langerhans al bloquear la secreción de insulina y glucagón, y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

del polipéptido pancreático. La somatostatina también es un potente inhibidor de la secreción de TSH hipofisaria y de algunas funciones del tracto gastrointestinal, incluyendo la secreción del ácido clorhídrico en el estómago, la secreción de los enzimas pancreáticos y de la absorción intestinal. El catabolismo de la somatostatina es muy rápido, de cerca de 5 minutos, y ocurre principalmente en el hígado y riñones.

PRL (prolactina) y dopamina

La función principal de la hormona prolactina (PRL) es la secreción de leche en la hembra. La secreción de esta hormona es regulada de forma diferente a las otras hormonas producidas por la hipófisis anterior. Los factores de liberación de la **PRL** pueden estimular la síntesis de prolactina en las lactotropas/mamotropas existentes en la adenohipófisis, vía el sistema portal hipotálamo-hipofisario, aunque las lactotropas pueden también producir prolactina sin la estimulación de estos. En realidad, hay que referir que el hipotálamo inhibe más que estimula la secreción de la prolactina. La producción de PRL está predominantemente debajo de la inhibición de factores hipotalámicos. Se ha demostrado que cuando las conexiones entre el hipotálamo y la hipófisis se rompen, hay un aumento de la producción de PRL, mientras la secreción de todas las otras hormonas de la hipófisis anterior disminuye. La dopamina, liberada desde la **eminencia media** hasta el sistema porta, es el factor hipotalámico más potente que inhibe la secreción de PRL. Existe también un **bucle corto** de retroalimentación -*feedback*- negativo que ocurre cuando existen en circulación cantidades elevadas de PRL y la secreción de dopamina en el hipotálamo es estimulada. En consecuencia, la producción de PRL es inhibida. Solo cuando el sistema inhibitorio de la dopamina es bloqueado, la síntesis de la prolactina aumenta. Este factor inhibidor –la dopamina– no es un neuropéptido, sino un neurotransmisor aminérgico.

Sin embargo, como hemos referido, la síntesis de PRL también puede ser estimulada, no solo cuando el efecto inhibitorio de la dopamina está ausente, sino cuando son secretados factores de liberación de la PRF (PRF-factor de liberación). Así, TRL estimula mucho la síntesis y liberación de PRF, actuando sus receptores en las células mamotropas. Sin embargo, TRL no parece ser el primer mediador de la PRL en el amamantamiento. Otro péptido liberador de la PRL, homólogo al **péptido intestinal vasoactivo** (**VIP**), ha sido encontrado en neuronas hipotalámicas, cuyos axones contactan con neuronas productoras de oxitocina y se proyectan para la hipófisis posterior. Considerando las acciones de la PRL y de la oxitocina, es probable que exista alguna coordinación entre la producción de ambas hormonas.

Oxitocina

Las funciones más conocidas de la hormona oxitocina en la hembra son estimular las contracciones del sistema de los ductos mamarios para causar la eyección de leche y estimular las contracciones uterinas durante el coitus y el parto (figura 53.6). En el macho, la oxitocina parece estar relacionada con la eyaculación. La hormona **oxitocina** es producida en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo y llega a través del axón hasta la neurohipófisis, donde es secretada en la corriente sanguínea directamente, sin pasar por el sistema porta hipofisario. El ejemplo clásico de un reflejo neuroendocrino que estimula la secreción de la hormona oxitocina es el reflejo de mamar. Los nervios sensoriales de la teta de la hembra en lactación detectan el estímulo táctil del mamar. Estas señales sensoriales viajan a través de la espina dorsal hasta el hipotálamo, donde forman sinapsis con otros nervios. Ahí, en el hipotálamo, las neuronas despolarizan y estimulan la liberación de la hormona oxitocina de las terminaciones de los axones directamente en la **neurohipófisis** (el lóbulo posterior de la hipófisis). Después, la oxitocina entra en la circulación sanguínea y llega a los tejidos diana, como son las células mioepiteliales de las glándulas mamarias. Estas células se contraen, resultando en la eyección de la leche desde los alveolos mamarios. La hembra durante la lactancia está capacitada para responder a otras formas de estímulos, como los visuales o auditivos (ver o escuchar las crías); la bajada de la leche puede estimularse por la producción de oxitocina, sin estimulación mamaria directa. Las vacas lecheras, por ejemplo, cuando entran en la sala de ordeño reciben estímulos visuales o auditivos, como la vista y los sonidos del equipamiento utilizado, y empiezan entonces con la bajada de la leche (figura 53.7). Este sistema fisiológico de producción de oxitocina no depende de ningún *feedback* negativo desde el órgano efector. La acción fisiológica termina con la metabolización de la oxitocina, que tiene un tiempo de vida medio muy corto, de 1 a 3 minutos.

Vasopresina (ADH; hormona antidiurética)

La función más conocida de la ADH es promover la reabsorción de agua en la sangre, desde el fluido tubular del túbulo colector de la nefrona en el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

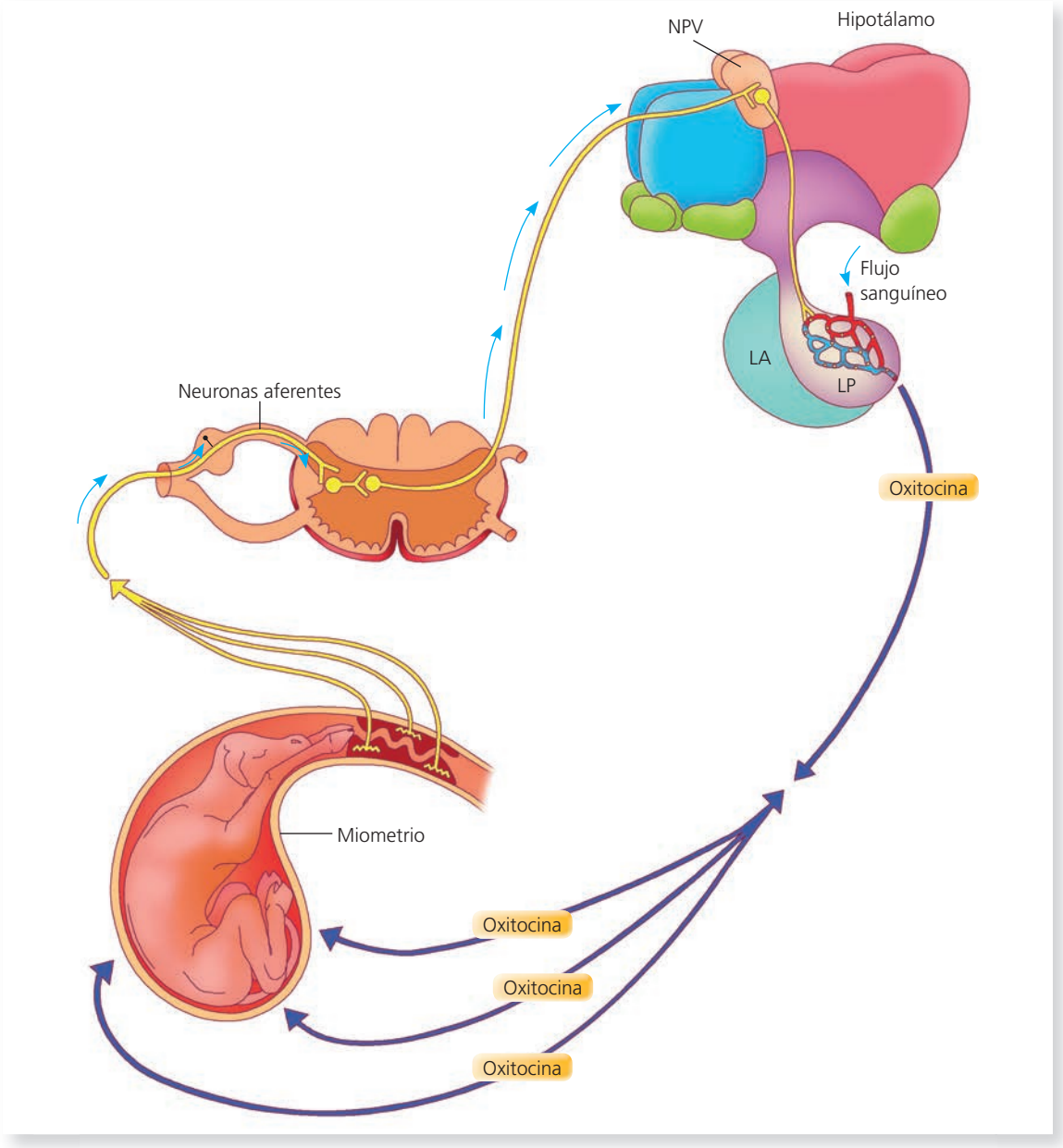


Figura 53.6 El aumento de la presión en la cérvix ejercida por el feto al pasar por el canal obstétrico durante el parto va a estimular neuronas sensoriales. La vía neural termina en el núcleo paraventricular (PVN) en el hipotálamo, donde causa la secreción de la oxitocina y su liberación en la hipófisis posterior (o neurohipófisis). Esta hormona estimulará la contracción del miometrio.

riñón. Esta hormona desempeña también un papel clave en el mantenimiento de la concentración de sustancias disueltas en los fluidos extracelulares, en unos límites fisiológicos de osmolaridad muy estrechos. La hormona anti-diurética (hormona antidiurética; ADH) o vasopresina es sintetizada en el núcleo supraóptico del hipotálamo y, al igual que la oxitocina, llega a través del axón hasta la neurohipófisis, donde es secretada directamente en los capilares sanguíneos.

La ADH es secretada como respuesta a los cambios en la osmolaridad de los fluidos orgánicos. Así, se puede afirmar que la producción de ADH en el hipotálamo y su liberación en la neurohipófisis está regulada por el volumen sanguíneo y la osmolaridad plasmática. Una hipovolemia, hipoglucemia, una baja presión sanguínea o una baja concentración de angiotensina II aumentan la liberación de ADH. También una privación de agua aumenta la osmolaridad del plasma, que causa un aumento de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

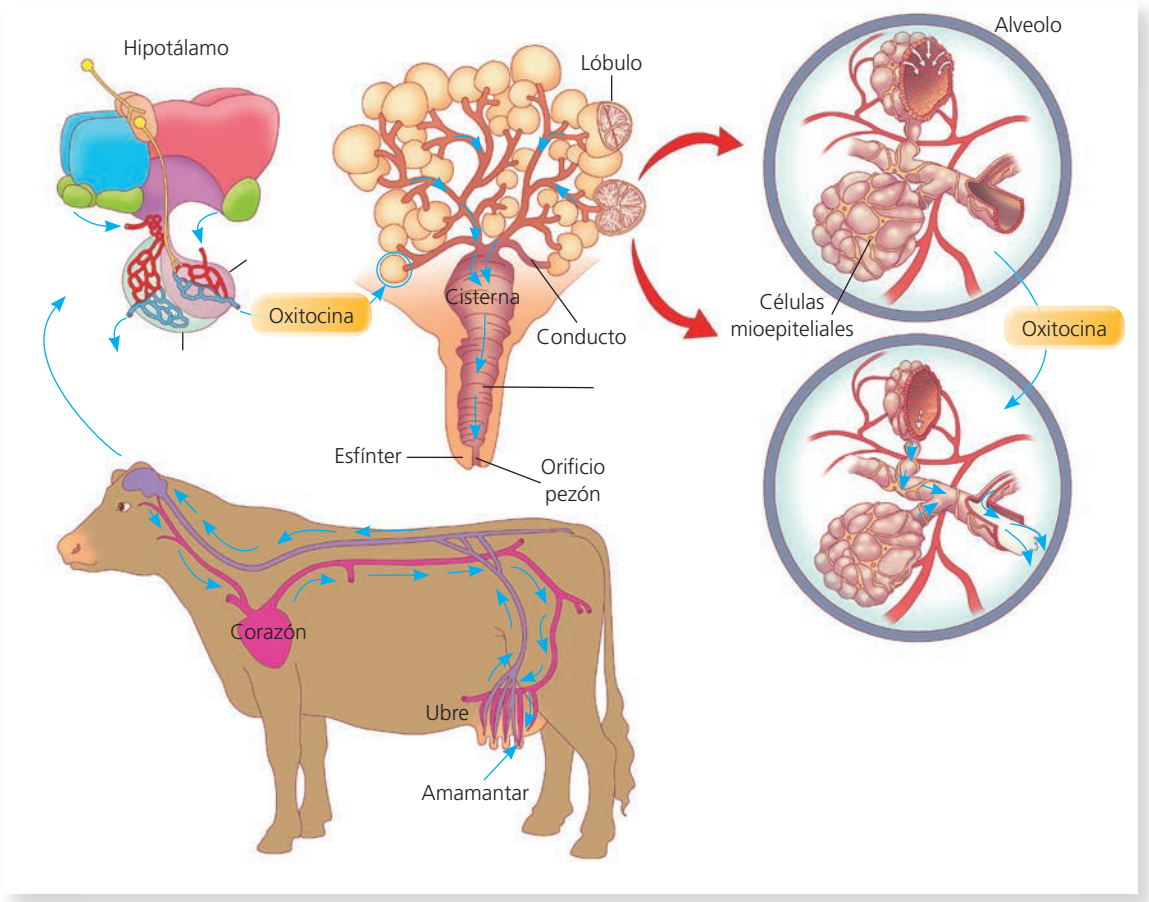


Figura 53.7 El amamantamiento va a estimular el mecanismo de eyección de la leche **(1).** La cría va a estimular las neuronas sensoriales e impulsos nerviosos, desde esas neuronas viajan a través de los nervios aferentes **(2)** hasta el hipotálamo. En el núcleo paraventricular las neuronas son estimuladas y en los terminales de los axones, en el lóbulo posterior de la hipófisis, liberan oxitocina **(3).** Esta hormona entra en la circulación sanguínea y llega a la glándula mamaria **(4).** Las células mioepiteliales que están alrededor de los alveolos son las células diana para la oxitocina. La contracción de las células mioepiteliales **(5)** causa la salida de la leche de cada alveolo al interior de los ductos de pequeño calibre, después pasa a los ductos más grandes y a la cisterna de la glándula mamaria.

la ADH, que resulta en la retención de agua en los riñones y aumento de la osmolaridad de la orina y en la bajada de la osmolaridad del plasma hasta valores normales. Este mecanismo tiene como objetivo conservar el agua en el cuerpo. Además, ADH también contribuye (de modo poco expresivo) a aumentar el tono vascular en respuesta a hemorragias. Cuando se administra ADH sistémicamente y en grandes cantidades, eleva la presión arterial y contrae los vasos coronarios y esplácnicos. Su acción se ejerce en los receptores V_1 en las células vasculares, mediada por el segundo mensajero, la proteína kinasa fosfatidilinositol C. A través de otro receptor V_1, ADH estimula la producción de ACTH en la hipófisis anterior, que a su vez estimula la secreción de cortisol adrenal. Cuando hay una ingestión de gran cantidad de agua, disminuye la producción de ADH, aumentando la excreción de agua hasta que la osmolaridad del plasma alcanza valores normales. En perros sanos, el consumo de agua puede aumentar de 2 a 10 veces (entre 30-60 mL/kg/día). La ADH ejerce su acción en los receptores V2 y cAMP como segundo mensajero. Cuando hay un aumento en la presión osmótica de la sangre, por encima de los valores fisiológicos (290 a 310 mOsm/K en el perro), hay un aumento de la frecuencia de descarga de los potenciales de acción en los osmorreceptores localizados en el hipotálamo anterior. Como consecuencia, la secreción de la vasopresina (ADH) es estimulada y la retención de agua disminuirá la presión osmótica del plasma y también la secreción de ADH.

La diabetes insípida central es una enfermedad que se traduce por una incapacidad de la ADH para reabsorber agua en los riñones, con dramáticas consecuencias. El volumen de la urina puede alcanzar

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

500 a 1000 mL/h, con osmolalidades tan bajas como 50 mOsm/kg. Esta situación implica micción frecuente, ingestión de grandes volúmenes de líquidos para prevenir el colapso, la deshidratación y muerte.

OTRAS HORMONAS DEL HIPOTÁLAMO

Además de las hormonas clásicas del hipotálamo, han sido descritas otras hormonas y neuropéptidos con importancia en un gran número de procesos fisiológicos. Estudios recientes han demostrado la importancia del hipotálamo como centro de coordinación de una miríada de neuropéptidos, tales como el neuropéptido Y (**NPY**), neuromedina U (**NMU**), el transcriptor relacionado con la cocaína y anfetamina (**CART**) y de la hormona leptina, que regulan a través del sistema nervioso simpático el metabolismo energético y homeostasis del hueso (osteoblastos) y del músculo (miocitos). La deficiencia en el neuropéptido **orexina** en el hipotálamo de perros ha sido indicada como la causa de cataplexia (pérdida de tono muscular) y narcolepsia (episodios súbitos de sueño).

BIBLIOGRAFÍA

- Dyce, K.M.; Sack, W.O. y Wensing, C.J.G. "O Sistema Nervoso". En: *Tratado de Anatomia Veterinária.* 4ª ed., 2010. Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, Brasil.
- Goff, J.O. "The endocrine system". En: O´ Reece, W.; Blackwell, W. *Duke´s Physiology of Domestic Animals.* 13ª ed., 2015. USA.
- Houweling, P.; Kulkarni, R.N.; Baldock, P.A. "Neuronal control of bone muscle". *Bone.* 2015; 80: 95-100.
- Klein, J.C. *Cunningham´s Textbook of Veterinary Physiology.* 5ª ed., 2013. Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Koeppen, B.M.; Stanton, B.A. "The Hypothalamus and Pituitary Gland". En: *Berne & Levy Principles of Physiology.* 7ª ed., 2018. Elsevier, Inc. Philadelphia, USA.
- Rodríguez Veira, J.A. "Hipotálamo. Neurohipófisis". En: García Sacristán, A. (ed.); Castejón Montijano, F.; De la Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D.; Salido Ruiz, G. *Fisiología Veterinaria.* 1ª ed., 1995. Interamericana, McGraw-Hill, Madrid.
- Sadler, T.W. *Langman´s Medical Embryology.* 11a ed., 2010. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, Philadephia, USA.
- Senger, P.L. "Regulation of Reproduction – Nerves, Hormones and Target Tissues". En: *Pathways to Pregnancy and Parturition.* 2ª ed., 2005. Current Conceptions, Inc. Pullman, WA. U.S.A

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 54

Adenohipófisis

Miguel López

Contenidos:

- **Irrigación e innervación.**
- **Células de la adenohipófisis.**
- **Hormonas adenohipofisarias: hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), tirotropina (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y β-lipotropina (β-LPH).**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La hipófisis es una pequeña glándula localizada en una depresión del hueso esfenoides, denominada la silla turca, y se encuentra cubierta por el diafragma de la hipófisis. Está conectada al hipotálamo por el tallo infundibular, a través del cual llegan a la glándula los factores regulatorios hipotalámicos. La hipófisis posee dos lóbulos diferenciados anatómica y funcionalmente: la adenohipófisis o hipófisis anterior y la neurohipófisis o hipófisis posterior. Además de estos dos, existe en varias especies, especialmente en roedores, un tercer lóbulo intermedio que está ausente en la hipófisis de humanos adultos.

La hipófisis se forma en una fase embrionaria temprana a partir de dos proyecciones ectodérmicas diferentes: la adenohipófisis y el lóbulo intermedio se originan de la bolsa de Rathke, una prolongación ascendente del ectodermo de la cavidad bucal primitiva. Por otra parte, la neurohipófisis se diferencia a partir del infundíbulo, una extensión del ectodermo neural.

La adenohipófisis se divide en tres regiones anatómicas (figura 54.1): la *pars tuberalis*, rodeando la región externa del tallo hipofisario bajo; la *pars intermedia,* situada en el área marginal entre la adenohipófisis y la neurohipófisis, y la *pars distalis,* la mayor porción de la adenohipófisis, que comprende el 80 % de la glándula. En peces, la adenohipófisis no presenta *pars tuberalis*, aunque en elasmobranquios existe una estructura homóloga, la *pars ventralis*. En aves, la *pars intermedia* desaparece en los adultos, algo que también se observa en algunas especies de reptil, así como en algunos grupos de mamíferos, incluyendo los primates.

Los diferentes tipos celulares de la adenohipófisis están distribuidos dentro de los acini de la adenohipófisis. El desarrollo de la hipófisis sigue un patrón particular y una secuencia temporal, que son regulados por factores de transcripción y crecimiento que controlan los procesos de migración celular, proliferación y diferenciación. En mamíferos, los distintos tipos celulares hipofisarios derivan de un primordio común y se diferencian en una etapa temprana del desarrollo. En un primer momento, el emplazamiento de los distintos tipos celulares está determinado por la zona de proliferación y se necesita la inducción de los factores de transcripción para que actúen como activadores o represores de los distintos tipos celulares. El desarrollo temprano de la hipófisis está regulado también por factores extrínsecos. La diferenciación y crecimiento celular en la hipófisis depende de distintas moléculas pro-

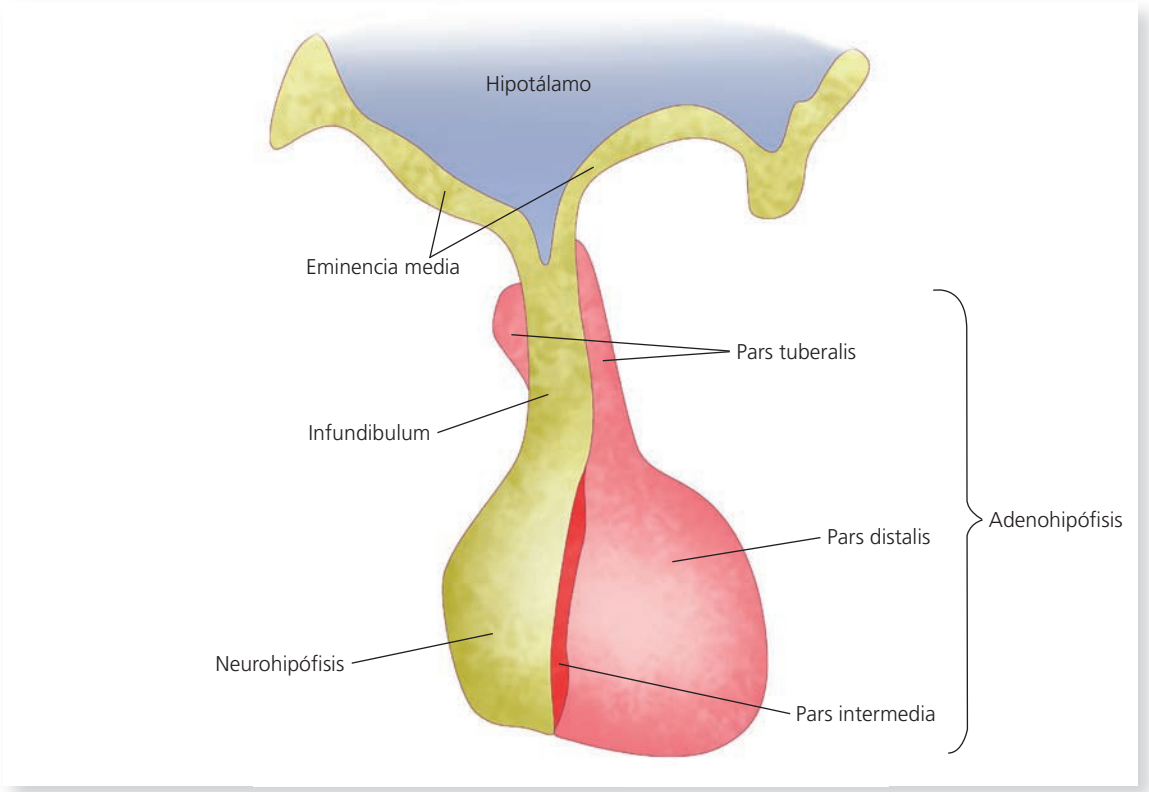


Figura 54.1 Anatomía de la hipófisis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ducidas y liberadas de forma local, que actúan de modo autocrino y paracrino, así como de factores de crecimiento para la expansión de las poblaciones celulares en la glándula en desarrollo. Las células hipofisarias tienen la capacidad de entrar en mitosis incluso una vez terminada la diferenciación y pueden aumentar bajo ciertas circunstancias en la edad adulta.

El lóbulo intermedio es un tejido bastante homogéneo que contiene mayoritariamente células melanotropas que secretan la hormona estimuladora de los melanocitos α (α-MSH), mientras que el lóbulo anterior o adenohipófisis presenta cinco poblaciones celulares secretoras de hormonas que actúan como unidades funcionales: las células lactotropas, que secretan prolactina (PRL); las células gonadotropas, que secretan hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH); las células tirotropas, que secretan tirotropina (TSH); las células somatotropas, que secretan hormona del crecimiento (GH), y las células corticotropas, que secretan la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Existe, además, una pequeña población de células mamosomatotropas que producen tanto GH como PRL. No obstante, la glándula produce y libera también factores de crecimiento y citoquinas. De esta forma, la hipófisis regula la lactancia, la reproducción, el crecimiento, la función tiroidea y la función adrenal.

La secreción hormonal por las células adenohipofisarias está regulada mayoritariamente por factores hipotalámicos que llegan del torrente sanguíneo a través de la circulación porta hipofisaria.

IRRIGACIÓN E INNERVACIÓN

El sistema hipotálamo porta hipofisario conecta el hipotálamo con la pófisis (figura 54.2). Las arterias hipofisarias superiores e inferior se originan a partir de la arteria carótida interna. Las arterias hipofisarias superiores forman un plexo primario de capilares que penetran y rodean las zonas interna y externa de la eminencia media. La sangre en esta red recibe los factores liberadores de hormonas hipotalámicos y los transporta a un plexo secundario de capilares fenestrados o sinusoides que se encuentran alrededor del tallo hipofisario y que abastecen a toda la adenohipófisis. Los capilares fenestrados del plexo secundario recogen las hormonas hipofisarias liberadas y estas fluyen a los senos cavernosos e intercavernosos adyacentes. La

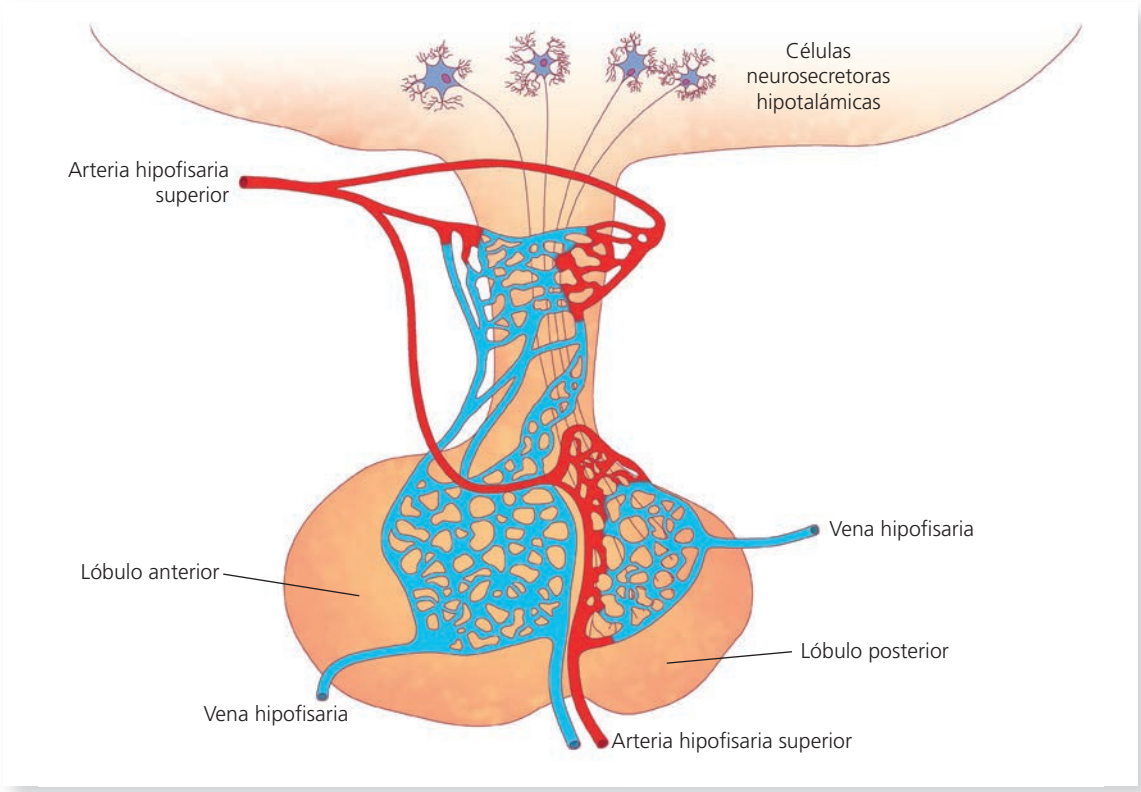


Figura 54.2 Circulación hipotálamo porta hipofisaria.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

arteria hipofisaria inferior desemboca en una red de capilares fenestrados en la neurohipófisis.

La conexión funcional entre el hipotálamo y la hipófisis es la denominada eminencia media. Esta se localiza fuera de la barrera hematoencefálica y comparte en gran parte suministro sanguíneo con la hipófisis. La eminencia media está compuesta por tres regiones: la región ependimal, formada por *tight-junctions* y tanicitos; la región interna, constituida por axones de los núcleos supraóptico y paraventricular, y la región externa, que incluye axones de los núcleos periventricular, paraventricular y arcuato. En la zona externa de la eminencia media, los factores liberadores de hormonas hipotalámicos entran a la circulación porta hipofisaria que los transporta a las células secretoras de la adenohipófisis. No obstante, no todos los factores hipotalámicos llegan a la circulación porta hipofisaria, sino que son también liberados para regular otras terminales nerviosas locales.

CÉLULAS DE LA ADENOHIPÓFISIS

La división clásica de las células adenohipofisarias se realizaba según el tipo de tinción histoquímica por el que tenían más afinidad, de forma que las células eran acidófilas (somatotropas), basófilas (corticotropas) o cromófobas (tirotropas y gonadotropas). Recientemente se ha considerado que este método de clasificación puede ser un artificio, ya que la afinidad celular por un determinado colorante puede ser debido a un estado funcional particular de la célula. Por ello, estas técnicas de tinción celular están siendo reemplazadas por técnicas más específicas como la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*.

Somatotropas. Sintetizan y secretan GH. Es la mayor población celular de la adenohipófisis, ya que representan entre un 40-50 % del total y están localizadas mayoritariamente en la región lateral. Los factores hipotalámicos que regulan la liberación de GH son la hormona liberadora de GH (GHRH), que la estimula, y la somatostatina (SST), que la inhibe. Además, la principal diana de GH, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de GH.

Existen otros moduladores que controlan la síntesis y secreción de GH como son la ghrelina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y la insulina, que actúan sobre el eje somatotropo predominantemente a nivel hipotalámico regulando la liberación de GHRH y/o SST. Asimismo, factores derivados de tejido adiposo ejercen también diferentes efectos directos e indirectos en la producción y secreción de GH por las células somatotropas, dando lugar en humanos a niveles elevados de GH en estados catabólicos y a una disminución de los niveles de GH en obesidad. Además, se ha mostrado que GH puede inhibir localmente su propia producción, aunque su importancia fisiológica aún está por determinar.

Lactotropas. Sintetizan y secretan PRL y representan un 15 % de la población celular de la adenohipófisis. Están distribuidas en poblaciones diseminadas a lo largo de la adenohipófisis, aunque una gran proporción de estas células se encuentra en la región media-posterior de la glándula. El hipotálamo es el principal regulador la liberación de la PRL, mediante la inhibición de su secreción por la activación de los receptores de dopamina (DA) en las células lactotropas. La estimulación de su secreción es mediada principalmente por la hormona liberadora de tirotropina (TRH), así como por los estrógenos y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). La acción de los estrógenos media los cambios en el tamaño de la población celular de las lactotropas en mamíferos hembras, provocando un aumento durante el periodo de embarazo y lactancia y un rápido descenso al tamaño previo después del destete.

Tirotropas. Sintetizan y secretan la TSH y representan un 5 % de la población total de la hipófisis. Se encuentran en la región medial anterior de la glándula. El hipotálamo estimula la liberación de TSH mediante la hormona liberadora de TSH (TRH) en mamíferos. Sin embargo, en peces, anfibios, reptiles y aves TRH apenas muestra efecto en la liberación de TSH; otros factores como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) se han propuesto como estimuladores de la síntesis y liberación de TSH en estos animales. Mientras, la liberación de TSH es inhibida por la SST, los glucocorticoides y por la DA, así como por la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas estimuladas por TSH.

Gonadotropas. Sintetizan y secretan las gonadotropinas (LH y FSH). Representan un 10 % de las células de la adenohipófisis. Se encuentran a lo largo de la *pars distalis* y de la *pars tuberalis*. El factor hipotalámico que regula la producción de LH y FSH por las células gonadotropas es la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La retroalimentación negativa de los factores gonadales como el estradiol, la testosterona, la progesterona

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y la inhibina también regula la producción de las gonadotropinas. La producción de FSH y, en menor medida, la secreción de LH está también bajo control intra-hipofisario de factores auto/paracrinos producidos localmente, como la activina. Las células gonadotropas también están en contacto con las células lactotropas, lo que facilita las interacciones paracrinas.

Corticotropas. Las células corticotropas producen proopiomelanocortina (POMC) y sus derivados proteolíticos ACTH, α- y β-MSH, β-Lipotropina (β-LPH) y endorfinas. Las células corticotropas representan un 15-20 % de la población celular de la adenohipófisis y se encuentran principalmente alrededor de la región central de la glándula. En relación a la secreción de ACTH, el factor de liberación más importante es CRH y la arginina vasopresina (AVP); mientras que el cortisol, las endorfinas y encefalinas son reguladores inhibidores. La DA y la serotonina estimulan la expresión de POMC en la zona intermedia de la hipófisis.

Células foliculoestelares. Producen agentes que regulan las células vecinas y la glándula en sí misma, como citoquinas y factores de crecimiento, por ejemplo interleucina 6, el factor de crecimiento endotelial vascular, activina, folistatina y óxido nítrico, entre otros. Desempeñan un papel muy importante en la integración de la información de la actividad autocrina y paracrina. Representan casi un 5-10 % del total de las células hipofisarias.

Células madre hipofisarias. La hipófisis muestra una gran capacidad de plasticidad y autorrenovación. Debido a ello, se ha especulado que la adenohipófisis puede contener un *pool* de células madre, quizás presentes como una población accesoria capaz de migrar y diferenciarse bajo demanda fisiológica en los diferentes tipos celulares productores de hormonas. Aunque los resultados todavía son discrepantes, parece que las células madre hipofisarias están localizadas predominantemente en la zona periluminal o marginal de la hipófisis.

HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

La hormonas hipofisarias son liberadas de forma pulsátil o episódica, lo cual está controlado por el patrón de secreción sincronizado de las hormonas hipotalámicas (figura 54.3). La unidad hipotálamo-adenohipófisis integra las señales estimuladoras e inhibidoras de origen central y periférico, para sintetizar y secretar estas hormonas por los tipos celulares específicos.

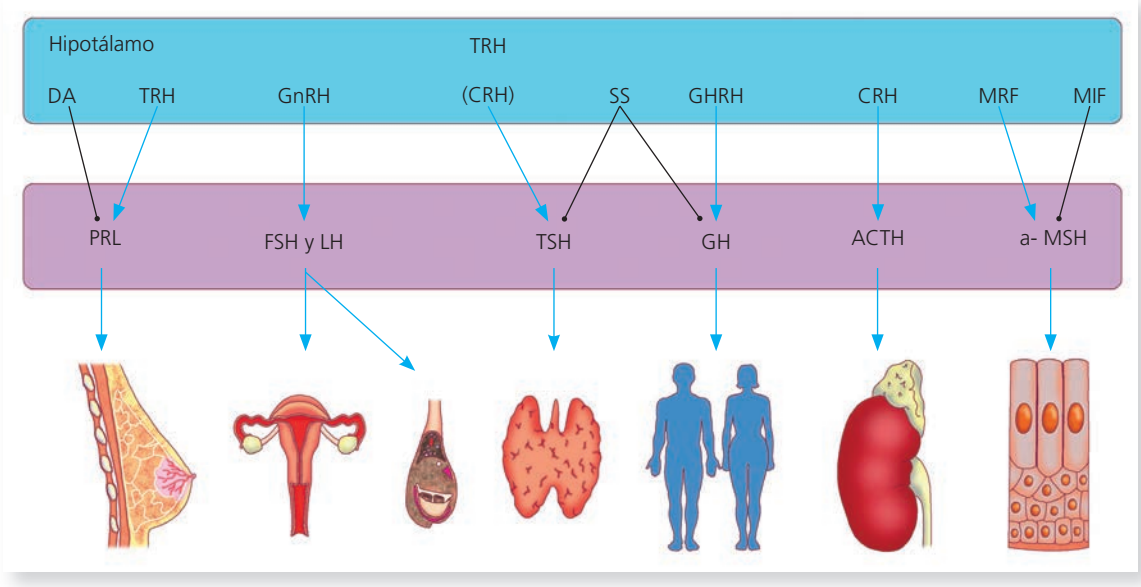


Figura 54.3 Regulación hipotalámica de las hormonas hipofisarias. ACTH: hormona adrenocorticotropa, α-MSH: hormona estimuladora de melanocitos-α, CRH: hormona liberadora de corticotrofina, DA: dopamina, FSH: hormona folículo-estimulante, GH: hormona de crecimiento, GHRH: hormona liberadora de GH, GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas, LH: hormona luteinizante, MIF: factor inhibidor de MSH, MRF: factor liberador de MSH, PRL: prolactina, SS: somatostatina, TRH: hormona liberadora de tirotrofina, TSH: hormona tirotrópica.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Hormona de crecimiento. Es un polipéptido de cadena sencilla (191 aminoácidos en humanos), también llamada somatropina debido a que su principal papel es la regulación de crecimiento corporal y el desarrollo. Tiene una vida media en sangre de 20-40 minutos. La GH es una mezcla heterogénea de varios polipéptidos que circulan en el plasma en diferentes formas moleculares. La forma más abundante es la de 22 kDa, seguida por la variante de 20 kDa y una forma acídica. Las isoformas de 20 y 22 kDa poseen acción metabólica similar. Los niveles de GH son especialmente altos durante la etapa neonatal, descienden durante la niñez, aumentan nuevamente durante la pubertad y se mantienen elevados hasta los 30 años, donde la secreción de GH comienza a disminuir. En el adulto, los niveles máximos de GH se alcanzan por la noche al comienzo de sueño dado que la secreción de GH es de tipo pulsátil.

La GH se une a sus receptores específicos de tipo citoquina-hematopoyetina en diversos tejidos, pero esencialmente en el hígado. De hecho, en algunos tejidos, la GH no ejerce sus acciones de forma directa, sino que estimula la producción en el hígado de IGF-1 y el factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2), que ejercen efectos estimuladores del crecimiento. No obstante, la GH también ejerce efectos directos, sobre diversos tejidos, como el hueso, el músculo y el tejido adiposo.

Las acciones generales de la GH podrían resumirse como anabólicas, lipolíticas y diabetogénicas:

1) Aumenta la proliferación, supervivencia celular y la diferenciación celular. En aves, la GH influencia el crecimiento somático posterior a la eclosión, estimula la lipolisis y al córtex adrenal para liberar corticosterona.
2) Acción anabolizante. Aumenta la incorporación celular de aminoácidos e inhibe la excreción de nitrógeno. Aumenta la síntesis de proteínas, especialmente en el músculo esquelético.
3) Acción lipolítica. Estimula la utilización de grasas como fuente de energía. Es un efecto crónico que antagoniza a la insulina induciendo la lipólisis, la β-oxidación de los ácidos grasos y el aumento de ácidos grasos libres en plasma.
4) Acción hiperglucemiante. Disminuye la captación celular de glucosa por el músculo y tejido adiposo, disminuye la utilización de glucosa como fuente de energía, aumenta la liberación de glucosa por el hígado y regula la utilización de aminoácidos en ausencia de insulina durante el ayuno a corto y largo plazo.

Prolactina. PRL es una hormona polipeptídica (199 aminoácidos) de 23 kDa, que probablemente deriva de una duplicación de un gen ancestral, junto con la GH y el lactógeno placentario. PRL se libera en forma de pulsos, la secreción sigue un ritmo circadiano con mayor secreción nocturna. La vida media circulante es de unos 50 minutos. Se han demostrado más de 300 diferentes acciones de PRL en distintos vertebrados, lo que puede estar asociado a que los receptores de PRL se encuentran distribuidos muy ampliamente. Las acciones de PRL se pueden clasificar en los siguientes apartados:

1) Efectos en el balance hídrico y de sales: la PRL está implicada en la regulación del balance hídrico y de sales en casi todas las clases de vertebrados. En mamíferos este efecto es menor que en peces y anfibios.
2) Crecimiento y desarrollo: una de las principales funciones de PRL es la proliferación celular, particularmente en células de la piel, pero también en hepatocitos, estimulando su crecimiento y recambio. El efecto de PRL sobre el crecimiento es aún controvertido, aunque parece existir un frecuente solapamiento en las funciones de PRL y GH en vertebrados inferiores. Además, se ha relacionado PRL con el envejecimiento, con efectos inhibidores de la metamorfosis en anfibios, con la maduración de los pulmones y la capa surfactante, con la diferenciación de preadipocitos y la maduración de células germinales.
3) Metabolismo: la PRL ejerce un marcado efecto sobre el metabolismo lipídico, así como sobre el metabolismo de carbohidratos en diversas clases de vertebrados, incluyendo acciones hiperglicémicas y diabetogénicas.
4) Cerebro y comportamiento: se ha apuntado a que la PRL podría estar implicada en el comportamiento parental en peces, pájaros y mamíferos, así como en respuestas adaptativas al estrés.
5) Reproducción: es la función más reconocida de la PRL, siendo esta fundamental para el desarrollo de las glándulas mamarias, la síntesis de las proteínas de la leche, lactosa y lípidos. La PRL también ejerce efectos luteolíticos y luteotrópicos, disminuye el tamaño de las gónadas en pájaros, está implicada en la maduración de oocitos y en el aumento del nivel de receptores de progesterona en el útero. En machos, en general estimula las funciones testiculares en la mayoría de los mamíferos y provoca un aumento de la próstata y de la vesícula seminal. En mamíferos, es la responsable de la represión del eje gonadal durante la lactancia.
6) Regulación inmune y protección: la PRL actúa como un regulador del sistema hematopoyético, los linfocitos y media la activación de macrófagos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tirotropina. La TSH consta de dos cadenas polipeptídicas, la α, de 92 aminoácidos (común a LH, FSH y la gonadotropina coriónica humana), y la β, de 112 aminoácidos, que es la cadena reconocida por el receptor de TSH. El peso molecular de TSH es de 28 kDa. Se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo circadiano; alcanza su nivel máximo por la noche, sin embargo sus variaciones son moderadas. La vida media de TSH es de unos 50 minutos.

La TSH actúa sobre receptores de membrana acoplados a proteínas G (GPRC) en la glándula tiroides, para estimular todos los pasos de la síntesis de las hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula en todos los vertebrados. Es principal factor regulador de la proliferación, diferenciación y función de las células tiroideas. Los principales efectos de TSH son:

1) Estimulación del crecimiento de la glándula tiroides y su vascularización.
2) Estimulación la secreción de las hormonas tiroideas por el aumento de la síntesis de la tiroglobulina.
3) Crecimiento y diferenciación de las células foliculares.
4) Incremento y captación de yodo por el aumento de la actividad del simportador Na^+/I^- .
5) Activación de la transferencia apical de yodo desde los tirocitos a la luz folicular.
6) Aumento de la síntesis proteica, la glucólisis y la glucogenólisis.

Hormona luteinizante. La LH es una glucoproteína formada por dos subunidades, la α, de 92 aminoácidos, y la β, de 121 aminoácidos. El peso molecular de LH es de 29 kDa. Tiene una vida media de 60 minutos.

LH se secreta bajo el estímulo pulsátil de la GnRH (cada 2 horas). Actúa uniéndose a receptores de membrana tipo GPCR en el testículo y el ovario, actuando a través de cAMP. Las acciones de LH se pueden clasificar en los siguientes apartados:

1) Ovulación: el pico de máxima secreción de LH en las hembras se produce antes de la ovulación y la elevación de los niveles de esta hormona provoca la maduración final del ovocito, la primera división meiótica, la rotura del folículo ovárico y la salida del gameto femenino al oviducto.
2) Luteinización: las células de la granulosa van adquiriendo receptores para la LH al ir avanzando la foliculogénesis, estimulada por FSH. Así, cuando se produce el pico preovulatorio de LH, estas son capaces de iniciar la transformación del folículo ovárico en una nueva estructura denominada cuerpo lúteo. Mientras el cuerpo lúteo existe, produce progesterona y mantiene inhibida la liberación de GnRH y por lo tanto el inicio de un nuevo ciclo ovárico. Además, la progesterona facilita la implantación del embrión en el caso de que exista fecundación.
3) En el macho, la LH actúa sobre las células de Leydig fomentando la producción de testosterona y el crecimiento testicular.

Hormona folículo-estimulante. La FSH es una glucoproteína de 32 kDa, formada por dos subunidades, la α, de 92 aminoácidos, y la β, de 117 aminoácidos. FSH tiene una vida media de 2-4 horas en sangre.

Al igual que la LH, la FSH se secreta bajo el estímulo pulsátil de GnRH. Actúa uniéndose a receptores de membrana tipo GPCR en el testículo y el ovario, actuando a través de cAMP. Entre sus funciones están:

1) Estimulación del folículo ovárico: la FSH actúa sobre el folículo ovárico estimulando su desarrollo.
2) Favorece la mitosis de las células de la granulosa.
3) Estimula la conversión de andrógenos en estrógenos.
4) En el macho, actúa sobre las células de Sertoli, potenciando la espermatogénesis, y sobre las células de Leydig, favoreciendo la síntesis de receptores de LH.

Hormona adrenocorticotropa. También llamada corticotropina, es una hormona peptídica de 4.5 kDa y 39 aminoácidos, que actúa sobre el córtex adrenal para estimular la liberación de glucocorticoides, particularmente cortisol y corticosterona. ACTH es sintetizada como una prohormona, la POMC, la cual es procesada proteolíticamente para producir diversos péptidos biológicamente activos, conocidos como las melanocortinas, que incluyen la β-lipotropina (β-LPH), α- y β-MSH y β-endorfina, entre otros (figura 54.4). La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico; su pico se produce por la mañana, a la hora de despertar. Esto hace que la secreción de glucocorticoides siga un patrón diurno paralelo. La vida media de ACTH en la circulación es menor a 10 minutos. ACTH actúa en la corteza adrenal mediante el receptor de membrana 2 de melanocortina, actuando a través de cAMP, ejerciendo los siguientes efectos:

1) Esteroidogénesis: la ACTH estimula la función y el trofismo de la corteza adrenal. Así, ACTH estimula la producción de pregnenolona a partir

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

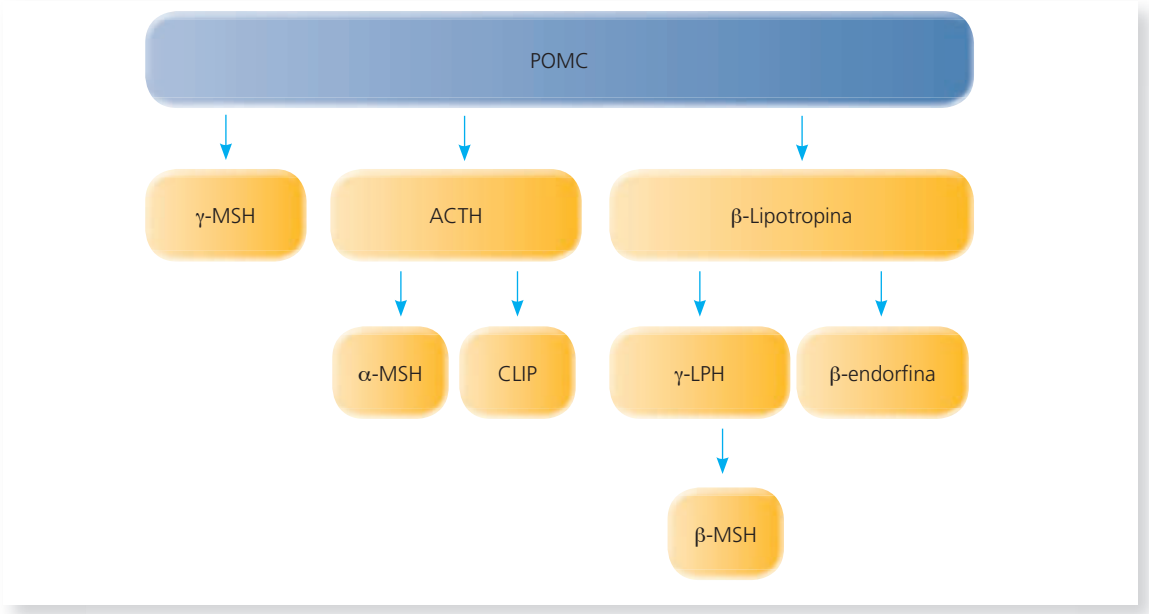


Figura 54.4 Procesamiento de la proopiomelanocortina. ACTH: hormona adrenocorticotropa, α-MSH: hormona estimuladora de melanocitos-α, β-MSH: hormona estimuladora de melanocitos-β, CLIP: péptido intermedio similar a corticotropina, γ-LPH: γ-lipotropina, γ-MSH: hormona estimuladora de melanocitos-γ, POMC: proopiomelanocortina.

de colesterol y de forma escalonada el resto de los esteroles adrenales.

2) Respuesta al estrés: en mamíferos y teleósteos la ACTH estimula la liberación de cortisol, mientras que en aves aumenta fundamentalmente los niveles de corticosterona y aldosterona.

3) Estimula la pigmentación cutánea: en aves, que no poseen *pars intermedia*, el pigmento de las plumas se produce bajo regulación gonadal, tiroidea y gonadotrópica. Sin embargo, en estos animales, el tratamiento con MSH o ACTH provoca el desarrollo de plumas negras.

4) Estimula la lipolisis en los adipocitos y reduce la expresión de receptores LDL en estas células.

5) Estimula el aumento de receptores LDL y HDL en las células adrenales, dando lugar a un aumento en la captación de lípidos y un incremento en el contenido lipídico adrenal, lo cual promueve la síntesis de colesterol.

Hormona estimulante de los melanocitos. MSH es un derivado de la POMC que se presenta en varias formas, α-MSH y β-MSH. α-MSH consta de 13 aminoácidos idénticos en los mamíferos y 1.5 kDa de peso molecular y ejerce su función biológica a través de receptores de membrana de los melanocitos:

1) Estimula el crecimiento y proliferación de los melanocitos en la epidermis, a la vez que induce la síntesis de melanina y la dispersión de sus gránulos, incrementando la pigmentación cutánea. α-MSH está implicada en los cambios de color de pelaje en animales expuestos a grandes variaciones de intensidad de luz o a otros factores ambientales.

2) En mamíferos y aves, α-MSH desempeña un papel en la regulación de la ingesta, inhibiéndola.

3) Posee función antipirética sobre los centros hipotalámicos termorreguladores.

4) Posee función antiinflamatoria al inhibir la interleukina-1 y estimular el eje adrenal.

β-MSH posee actividad melánica mucho más débil que α-MSH.

β-Lipotropina (β-LPH). Existen dos formas de LPH, la β-LPH es un polipéptido de 91 aminoácidos y 9.5 kDa de peso molecular y la γ-LPH es el péptido amino terminal de la β-LPH. β-LPH puede ser degrada proteolíticamente para dar lugar a β-endorfina y met-encefalina. Además de su papel como precursora de las endorfinas, β-LPH puede producir analgesia en el estrés y actúa como neurotransmisor para la liberación de otras hormonas. Ha sido además propuesta como una hormona que estimula la lipolisis en el tejido adiposo. ACTH y β-LPH son secretadas juntas en respuesta al estrés. γ-LPH puede ser procesada para dar lugar a β-MSH.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Ben-Shlomo, A. y Melmed, S. "Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function". En: *The Pituitary,* 3ª edición, 2011. Melmed, S. (ed.). Academic Press, San Diego.
- Bole-Feysot, C.; Goffin,V.; Edery, M.; Binart, N. y Kelly, P.A. "Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice". *Endocr. Rev.* 1998; 19, 225-268.
- De, G.B.; Van der Geyten, S.; Darras,V.M. y Kuhn, E.R. "Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *Gen. Comp Endocrinol* 2006; 146, 62-68.
- García-Lavandeira, M. *et al.* "Pituitary Cell Turnover: From Adult Stem Cell Recruitment through Differentiation to Death". *Neuroendocrinology.* 2015; 101, 175-192.
- Grattan, D.R. "60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis". *J. Endocrinol.* 2015; 226, T101-T122.
- Ju, G. "Innervation of the mammalian anterior pituitary: a mini review". *Microsc. Res. Tech.* 1997; 39, 131-137.
- López, M., Tena-Sempere,M. y Dieguez,C. "Cross-talk between orexins (hypocretins) and the neuroendocrine axes (hypothalamic-pituitary axes)". *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31, 113-127.
- Muller, E.E.; Locatelli, V. y Cocchi, D. "Neuroendocrine control of growth hormone secretion". *Physiol Rev.* 1999; 79, 511-607.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. "Organization of the Mammalian Hypothalamus-Pituitary Axes". En: *Vertebrate Endocrinology,* 5ª edición, 2013. Carr, D.O.N. (ed.). Academic Press, San Diego.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. "The Hypothalamus-Pituitary System in Non-Mammalian Vertebrates". En: *Vertebrate Endocrinology,* 5ª edición, 2013. Carr, D.O.N. (ed.). Academic Press, San Diego.
- Pérez-Castro, C.; Renner, U.; Haedo, M.R.; Stalla, G.K. y Arzt, E. "Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology". *Physiol. Rev.* 2012; 92, 1-38.
- Scanlon,M.F., Issa,B.G. y Dieguez,C. "Regulation of growth hormone secretion". *Horm. Res.1996;* 46, 149-154.
- Yeung, C.M.; Chan, C.B., Leung, P.S. y Cheng, C.H. "Cells of the anterior pituitary". *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006; 38, 1441-1449.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 55

La glándula pineal

Mercedes Rodríguez Vieytes

Contenidos:

- **La glándula pineal: anatomía, estructura celular.**
- **Melatonina: síntesis, secreción, catabolismo y receptores.**
- **Funciones de la glándula pineal en los mamíferos: sistemas generadores de los ritmos de melatonina, regulación de la secreción de melatonina, ritmicidad circadiana de la secreción de melatonina.**
- **Acciones biológicas de la melatonina: melatonina y estacionalidad, melatonina y el eje hipotálamo-hipófisis, corteza adrenal, la madre como fuente de melatonina.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

LA GLÁNDULA PINEAL

La glándula pineal humana fue descrita por Galeno de Pérgamo en el siglo II. A finales del siglo XIX, se vio que la glándula pineal de los mamíferos estaba relacionada evolutivamente con el órgano fotorreceptor, localizado en la parte superior del cerebro en los vertebrados inferiores. McCord y Allen a principios del siglo XX observaron la capacidad de los extractos crudos de la glándula para alterar el color de la piel de las larvas de anfibios; los extractos de la pineal provocaban el aclaramiento de la piel de las ranas debido a la concentración de melanina en los melanóforos. Fue en 1958 cuando Lerner y sus colaboradores lograron aislar y caracterizar el agente responsable del aclaramiento de la piel, el 5-metoxilo-N-acetiltriptamina o melatonina. Posteriormente, a partir de tejido pineal se aislaron diversas indolaminas biológicamente activas y compuestos relacionados, incluyendo la melatonina y la serotonina (5-HT).

Tanto la melatonina como la serotonina son secretadas por la glándula pineal a la sangre, teniendo cada una sus propias acciones. El sustrato inicial para la síntesis de las indolaminas es el aminoácido triptófano, que se convierte en serotonina y luego en melatonina.

El aislamiento de la melatonina en 1958 fue seguido rápidamente por las observaciones de las variaciones producidas por la luz-oscuridad en la secreción de esta hormona; más tarde, se descubrió que la glándula pineal desempeñaba un papel importante en el control de la reproducción estacional. En 1965 Hoffman y Reiter demostraron que la oscuridad, o fotoperiodos cortos, inducían cambios gonadales en el hámster, que podían ser suprimidos por la pinealectomía. En este mismo año, Axelrod y Wurtman acuñaron la expresión "transductor neuroendocrino" para describir la glándula como un órgano que convierte un estímulo nervioso proveniente de la retina y originado por la luz ambiental en una respuesta endocrina, la producción de melatonina.

Los estudios sobre la reproducción estacional estimularon con fuerza el interés por la glándula pineal. Estos estudios establecieron claramente que la glándula pineal media los efectos del ambiente fótico (ambiente de luz-oscuridad) sobre muchos aspectos de la fisiología, como el tamaño de los testículos y el ovario y, en algunos casos, el peso de cuerpo, el color de la capa y el comportamiento.

Después del extenso trabajo llevado a cabo, especialmente en hámsters y ovejas, el papel de la melatonina sobre la reproducción estacional. Quizás el impacto más importante derivado de estos estudios fue la comprensión de que la melatonina, desde el punto de vista evolutivo, no conserva un papel positivo o negativo en la reproducción. El aumento de producción de melatonina en estos animales tiene efectos opuestos, por lo que la melatonina no es ni progonadal ni antigonadal. La única función de la melatonina que se conserva evolutivamente es la de ser señal analógica de la iluminación ambiental (señal del tiempo o señal cronológica circulante).

La función principal de la glándula pineal es recibir información sobre la duración de los ciclos de luz-oscuridad y transmitir esa información a través de la secreción de la hormona melatonina a los sistemas fisiológicos internos del cuerpo. En los vertebrados de sangre fría, las células de la glándula pineal incluyen fotorreceptores que conectan con neuronas para comunicarse con otros órganos del cuerpo. La glándula pineal aviar es también un órgano directamente fotosensorial y segrega la melatonina en respuesta a esta señal. En los mamíferos, los pinealocitos que producen melatonina han sustituido a los fotorreceptores y la glándula recibe su información acerca de la luz y la oscuridad de la retina a través de múltiples conexiones neuronales. La melatonina se secreta durante el período de oscuridad del día y, a través de sus elevados niveles en sangre, informa, mediante receptores celulares específicos, a los órganos y los tejidos periféricos con respecto al ciclo luz-oscuridad. La melatonina es la "hormona de la noche" y está elevada por la noche en todos los vertebrados, independientemente de su estilo de vida (figura 55.1).

Muchos procesos biológicos en todas las especies de plantas y animales vivos siguen ciclos de 24 horas. En los mamíferos, el generador central del ciclo de 24 horas se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) bilateral. Las neuronas del NSQ envían información sobre el ciclo de 24 horas a la periferia del cuerpo a través de los sistemas simpático y parasimpático. Además de su función de enviar información a la periferia del ciclo de luz-oscuridad, la melatonina de la glándula pineal también juega un papel esencial coordinando los ritmos circadianos en los vertebrados con el ciclo de iluminación del medio ambiente.

Anatomía

La glándula pineal es un órgano situado en la línea media del cerebro, que se encuentra solo en los vertebrados; su localización y anatomía varía significativamente entre ellos. La glándula pineal está localizada sobre la superficie del cerebro en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

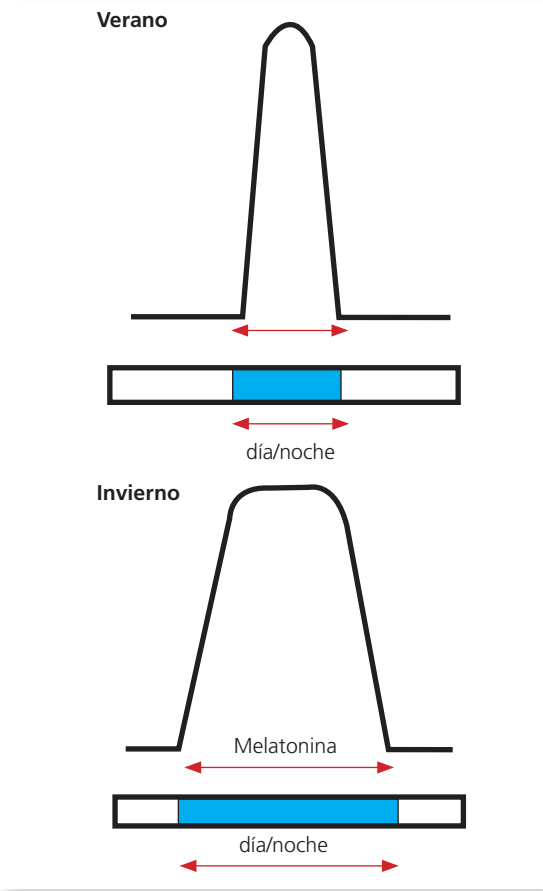


Figura 55.1 El papel biológico de la melatonina pineal es convertir el tiempo en una señal hormonal. En todos los vertebrados, los niveles de melatonina circulante están elevados por la noche, como un resultado de los cambios dinámicos en la producción y liberación por la glándula pineal, acoplada con la rápida degradación por el hígado. Esto proporciona una indicación de tiempo que se utiliza de diferentes maneras para influir en los cambios diarios y estacionales en biología. La duración de la noche se convierte en periodos más largos de melatonina elevada. Modificada de Jameson, J.L., et al., 2016.

roedores y en la mayoría de los submamíferos. Destaca la diversidad de la anatomía pineal que se observa entre los peces y que refleja una gran adaptación evolutiva. La anatomía de la glándula pineal de los roedores es más compleja; estos tienen una glándula pineal localizada en la superficie del cerebro, posicionada entre el cerebelo y la corteza cerebral, y otra glándula pineal profunda mucho más pequeña en la región epitalámica. Las glándulas pineales profunda y superficial están conectadas por un tallo pineal bien definido. En humanos, no humanos primates y ungulados, la glándula se localiza dentro del cerebro, en el epitálamo, adherida por un tallo corto al techo del tercer ventrículo bajo las venas cerebrales internas y por encima del mesencéfalo. En el ser humano, tiene un peso que va de 100 a 200 mg y mide de 5 a 9 mm de longitud y de 3 a 5 mm de ancho. La glándula pineal presenta una copiosa vascularización. Se ha establecido que el flujo de sangre en la rata es de 4 ml/min, una cifra mucho más alta que en cualquier otra glándula endocrina, igualando a la neurohipófisis y siendo solamente superada por los riñones.

Estructura celular

El principal tipo de célula que se encuentra en la glándula pineal es el pinealocito. Estos son células grandes con núcleos redondos, que representan el 95 % de las células de la glándula pineal.

El pinealocito es el responsable de básicamente toda la melatonina circulante y del aumento de esta que tiene lugar por la noche. La regulación fótica de la glándula pineal varía entre los vertebrados. La célula productora de melatonina, el pinealocito, ha evolucionado a partir de un fotorreceptor primitivo que también fue el antepasado de los fotorreceptores de la retina. Los pinealocitos de los submamíferos, incluyendo peces y aves, detectan la luz y tienen características anatómicas y funciones fotorreceptoras similares a las de los fotorreceptores de la retina. En los mamiferos, las características anatómicas de fotorreceptores solo tienen lugar de forma transitoria, ya que los pinealocitos muestran poca o ninguna evidencia de ser directamente fotosensibles. El pinealocito de submamíferos, además de ser fotosensible, también contiene un reloj circadiano endógeno que dirige la síntesis de melatonina, lo cual no ocurre en los pinealocitos de mamíferos. El reloj que controla la síntesis de melatonina en los mamíferos está localizado en el núcleo supraquiasmático.

Además de los pinealocitos, la glándula pineal de los mamíferos contiene pequeñas poblaciones de otros tipos de células, tales como las células intersticiales, las células gliales y los fagocitos perivasculares, además de células endoteliales.

En lo que respecta a la influencia de las fases luminosa y oscura sobre la proliferación celular en la glándula pineal, se pudo observar que el volumen de la pineal alcanza su máximo durante la fase oscura.

MELATONINA

La melatonina es un derivado del aminoácido triptófano, con un peso molecular de 232 (figura 55.2). La característica física más importante de la molécula es que es muy hidrofóbica, como in-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

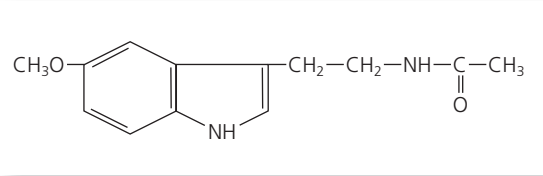


Figura 55.2 Melatonina (peso molecular = 232) es una molécula lipofílica pequeña, derivada del triptófano circulante. Los grupos O-metil y N-acetil son esenciales para los efectos biológicos de este compuesto.

dica la alta solubilidad en solventes orgánicos. La hidrofobicidad, desde el punto de vista fisiológico, es importante debido a que facilita el transporte rápido a través de las membranas.

Síntesis

La ruta de síntesis de toda la serie de hidroxi y metoxiindoles en la glándula pineal, tales como la serotonina y la propia melatonina, comienza con la captación de su precursor, el triptófano, desde el torrente circulatorio (figura 55.3). Este proceso se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración. El triptófano es hidroxilado en la posición 5 del anillo indólico, en una reacción catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH). El 5-hidroxitriptófano formado es rápidamente transformado a serotonina (5-HT) mediante una descarboxilación llevada a cabo por la enzima L-aminoácido-aromático descarboxilasa. La 5-HT sufre una reacción de N-acetilación en su extremo amino, catalizada por la enzima serotonina-N-acetil-transferasa (SNAT), originando la 5-hidroxi-N-acetil serotonina (NAS), que es el paso limitante en la biosíntesis de melatonina. La N-acetil-transferasa (NAT), que es el enzima limitante de la cadena de síntesis de melatonina, tiene una marcada ritmicidad circadiana en todas las especies.

Durante las horas de oscuridad, las fibras postganglionares del GCS liberan noradrenalina (NE), la cual, actuando sobre los receptores α y β adrenérgicos de la glándula pineal, activa el enzima N-acetiltransferasa (NAT), que es el enzima crítico en la biosíntesis de melatonina. Finalmente, la NAS se transforma en melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), mediante una reacción de metilación del grupo hidroxilo situado en la posición 5 del anillo indólico, el cual es un paso catalizado por la enzima hidroxindol-orto-metiltransferasa (HIOMT). La producción de melatonina se inhibe con la luz (figura 55.4).

Se ha visto que otros tipos de células de la piel, el tracto gastrointestinal y la placenta sintetizan melatonina a partir del triptófano, probablemente para llevar a cabo funciones en la fisiología local de estos tejidos.

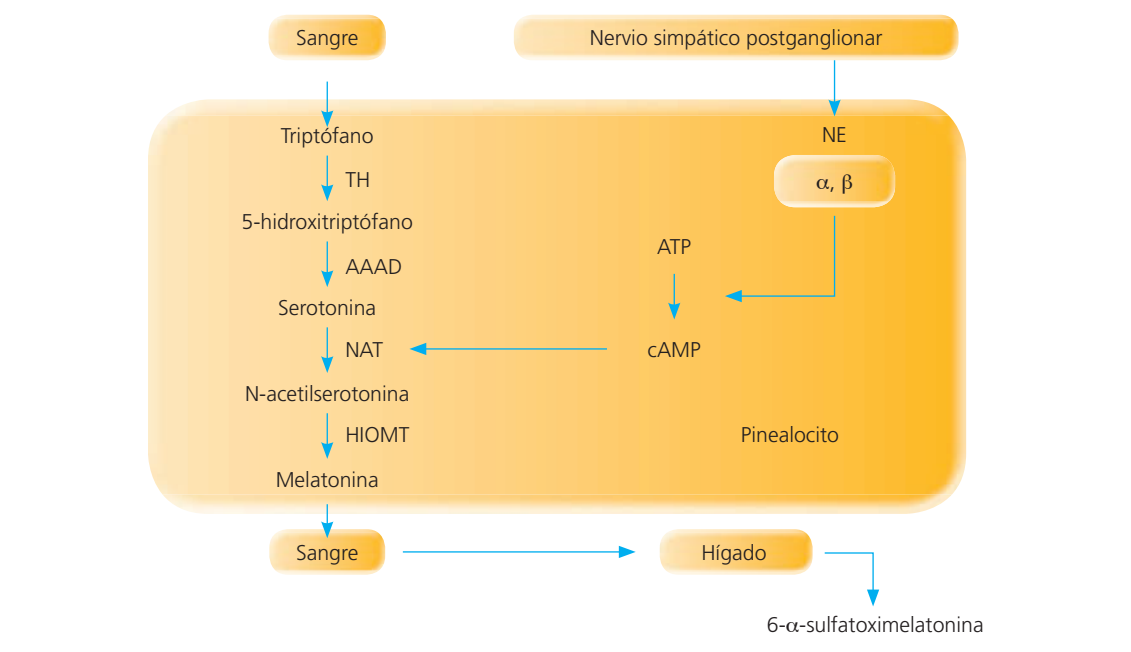


Figura 55.3 Síntesis de melatonina en el pinealocito. NE: noradrenalina. TH: triptófano hidroxilasa. AAAD: aminoácido aromático decarboxilasa. NAT: N-acetiltransferasa. HIOMT: hidroxindol-O-metiltransferasa. α: receptor α-adrenérgico. β: receptor β-adrenérgico. ATP: adenosín trifosfato. CAMP: adenosín monofosfato cíclico. Modificada de Revista Especializada Geriatría y Gerontología. 2001; 36:262.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

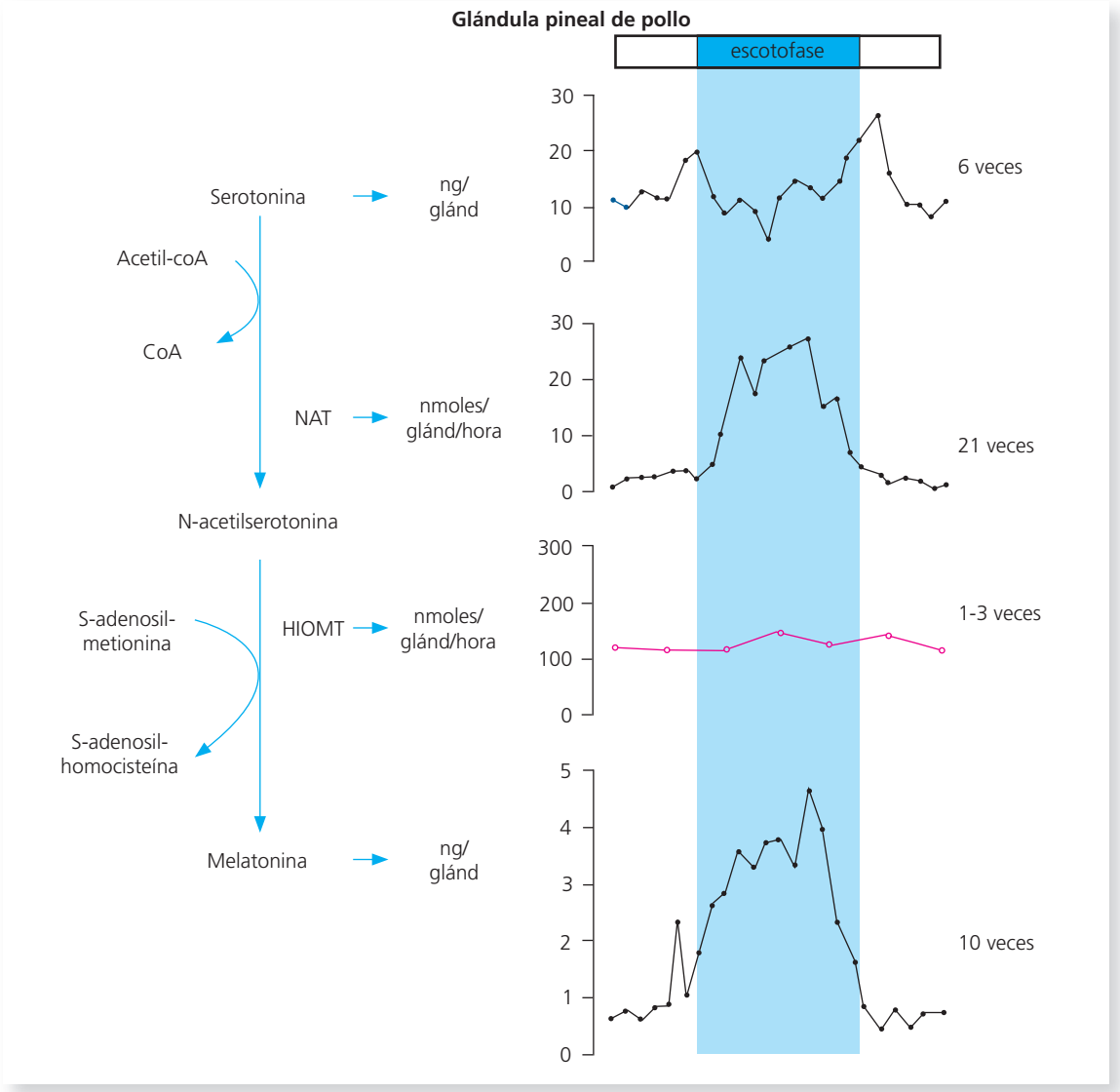


Figura 55.4 Niveles de melatonina y serotonina relacionados con el fotoperiodo y la actividad. Tanto la cantidad de melatonina, como la actividad de la enzima limitante de la velocidad N-acetiltransferasa (NAT) en la glándula pineal de pollos aumenta durante la fotofase. Observaciones similares han sido realizadas en mamíferos. HIOMT: hidroxiindol-M-transferasa. Modificada de Norris, D.O. y Carr, J.A., 5ª ed., 2013.

Secreción y catabolismo

La melatonina pineal se secreta a la sangre por un mecanismo de difusión simple. Dada su naturaleza lipofílica y su pequeño tamaño, atraviesa todas las membranas celulares con facilidad, penetrando en diversos compartimentos corporales, como el líquido amniótico y el líquido cefalorraquídeo. La melatonina no se almacena, de tal forma que es la variación diaria en la biosíntesis o el contenido tisular del metoxiindol lo que actúa como un indicador de la secreción glandular.

En el hombre y muchas otras especies, la mayor parte de la melatonina circulante se metaboliza en el hígado por 6-hidroxilación, dando origen al catabolito inactivo 6-hidroximelatonina, que luego se conjuga con ácido sulfúrico o glucurónico para ser excretado en orina y heces; solo una pequeña porción de melatonina se elimina en forma libre.

Las concentraciones de 6-hidroximelatonina plasmática, así como de su principal metabolito urinario la 6-sulfatoximelatonina, aunque con un retraso aproximado de dos horas, guardan una buena correlación con los niveles plasmáticos de melatonina y son representativos de la producción diaria de la hormona, así como de la magnitud del pico nocturno de la misma.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Receptores

Las acciones de la melatonina en mamíferos están mediadas principalmente por dos receptores acoplados a proteínas G, denominados MT1 y MT2. Estos receptores se encuentran en todos los vertebrados. Los receptores presentan la estructura general de receptores acoplados a proteínas G con siete segmentos transmembrana.

FUNCIONES DE LA GLÁNDULA PINEAL EN MAMÍFEROS

Una acción central para la glándula pineal es la regulación de los ritmos endógenos, un papel probablemente relacionado con la función primitiva del complejo epifisario como órgano fotorreceptor. La glándula pineal de mamíferos también está implicada como un inhibidor de la actividad reproductiva y la tiroides. Recientemente, la pineal ha sido estudiada como un regulador potencial del envejecimiento y del sistema inmunológico.

Sistemas generadores de los ritmos de melatonina

La melatonina en la sangre presenta un ritmo diurno característico. Como se indicó anteriormente, la melatonina es la "hormona de la noche" y está elevada por la noche en todos los vertebrados, independientemente de su estilo de vida; además, el ritmo circadiano generalmente persiste bajo condiciones de oscuridad constante. El ritmo de melatonina en plasma es una consecuencia de un ritmo circadiano de la actividad de la enzima limitante de la velocidad, N-acetiltransferasa (NAT), la "enzima del tiempo" (figura 55.4).

En los sistemas que generan ritmos de melatonina en vertebrados hay dos características que están muy conservadas. Una es que el ritmo de 24 horas en la producción de melatonina está controlado por un reloj endógeno. Como resultado de esto, la producción de melatonina, en mamíferos, pájaros, y la mayoría de los peces, puede continuar el ciclo, sobre una base de ≅ 24 horas, en constante oscuridad. La segunda característica es la regulación fótica. La luz controla la síntesis de melatonina por dos vías; una es para reiniciar e integrar la fase circadiana con la iluminación ambiental y la otra es para apagar la estimulación de la N-acetiltransferasa. Mientras que estas características funcionales están muy conservadas, no ocurre así con la anatomía y la organización de los sistemas reguladores.

En los submamíferos, el pinealocito contiene fotorreceptores y un reloj circadiano que controla la producción de melatonina a través de mecanismos celulares. Así, las glándulas pineales de aves y peces no salmónidos se pueden cultivar y siguen presentando un ritmo de 24 horas en la producción de melatonina y son sensibles a la luz.

Los sistemas que generan ritmos de melatonina en mamíferos tienen una anatomía más compleja (figura 55.5). El oscilador maestro que regula la glándula pineal está localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y controla probablemente todos los ritmos circadianos de mamíferos. El NSQ está predominantemente compuesto por neuronas GABA inhibitorias, que se comunican con muchas otras áreas del cerebro para informarlas del patrón del fotoperiodo. En los mamíferos, la información sobre el fotoperiodo detectado por la retina es responsable de acoplar el NSQ a los ciclos luz-oscuridad. Los niveles sanguíneos de melatonina son mayores durante la oscuridad o la escotofase del ciclo día-noche y más bajos durante la fotofase (parte del día con luz). La secreción de melatonina nocturna se produce en tres patrones básicos (con numerosas variaciones) (figura 55.6). El tipo 1 es el que posee el hámster sirio (un pico brusco); el tipo 2 es propia de la rata albina y el ser humano (un aumento gradual hasta alcanzar el pico de secreción); el tipo 3 es el de la oveja (un aumento gradual, se alcanza el máximo y se mantiene un tiempo hasta que vuelve a disminuir). La melatonina permite la transducción del mensaje fotoperiodico, informando de si es de día o de noche y de la estación del año.

La mayoría de los estudios de la actividad pineal y la luz se han hecho en especies de roedores, que muestran una sensibilidad mayor a la luz que los grandes mamíferos como los humanos y las ovejas. Sin embargo, en la mayoría de las especies parecen funcionar unos mecanismos similares.

La luz estimula la retina del ojo, que a su vez genera impulsos nerviosos a través de dos vías para alterar la secreción pineal.

La figura 55.5 representa la conexión neural entre el sistema visual y la glándula pineal. En la figura 55.7 se muestra un diagrama esquemático de las capas de la retina. La luz pasa a través de las capas internas, que están formadas por células ganglionares y nerviosas, a los conos y bastones, que están densamente empaquetados en la retina externa. Estos fotorreceptores, utilizando la rodopsina, transmiten la señal visual a través de la retina interna a las células ganglionares de la retina (RGC), de las que emergen las fibras del nervio óptico. Estos impulsos se destinarán al centro visual o de formación de imágenes del cerebro.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

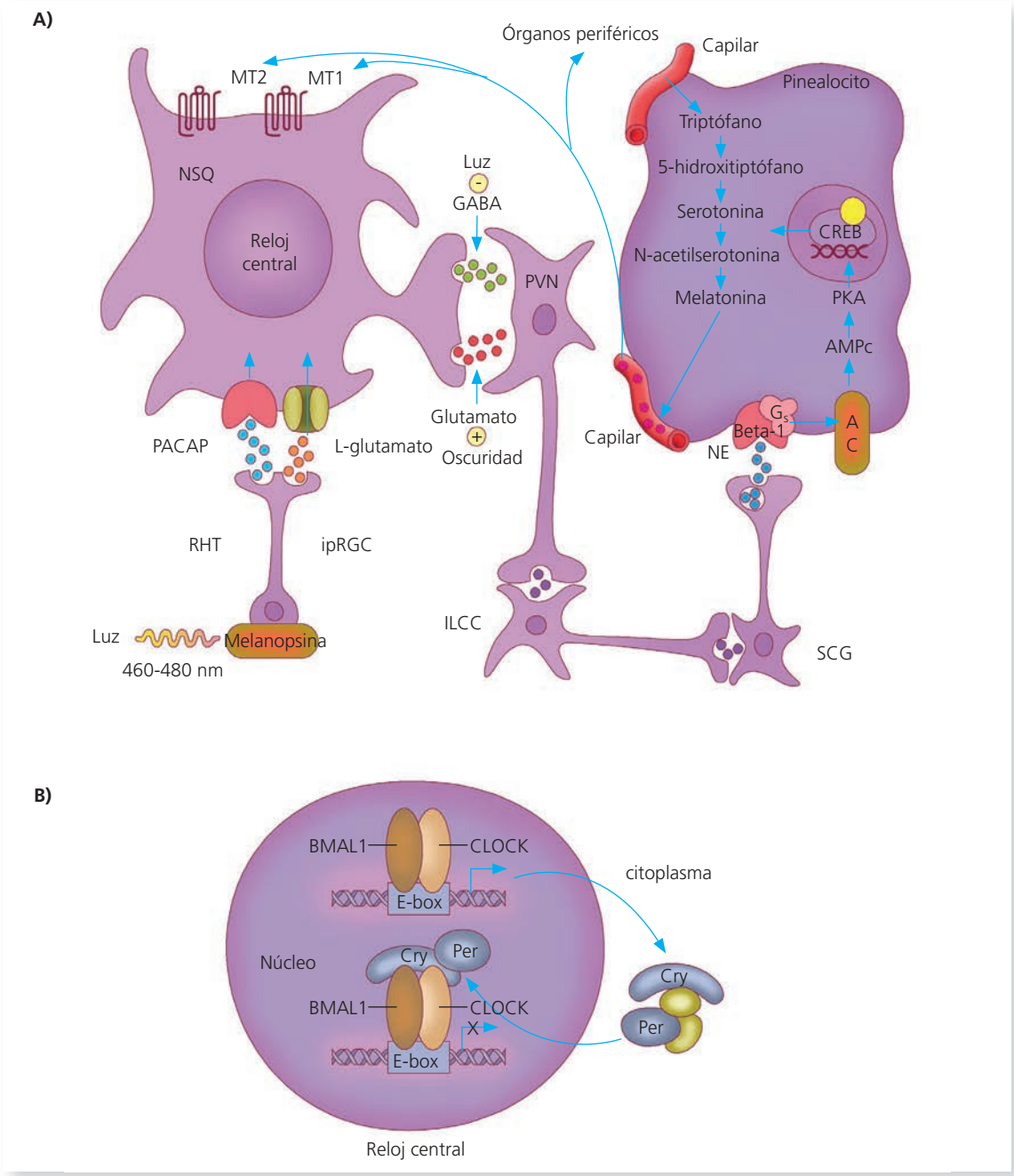


Figura 55.5 **A)** Regulación de la síntesis de melatonina. La luz interacciona con una célula ganglionar de la retina intrínsecamente fotosensible (ipRGC), cuyo axón discurre a lo largo del tracto retinohipotalámico (RHT) y finaliza sobre una neurona del núcleo supraquiasmático (NSQ). La neurona del núcleo supraquiasmático libera ácido γ-amino-butírico (GABA) que inhibe la neurona del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo. En ausencia de luz esta célula libera glutamato, el cual estimula la neurona del núcleo paraventricular, de este modo la señal continúa a través de las neuronas de la columna de células intermediolateral de la médula torácica (ILCC) a las neuronas del ganglio cervical superior (SCG). Estas neuronas liberan noradrenalina (NA), la cual interacciona con sus receptores β-adrenérgicos para estimular los niveles de APMc intracelular, conduciendo a un aumento de la síntesis y translación del ARNm que codifica la N-acetiltransferasa (NAT) requerida para la conversión de serotonina a N-acetilserotonina. La melatonina es liberada a los capilares y conducida a los órganos periféricos, para transmitir la información acerca del ciclo luz-oscuridad, y al sistema nervioso central, para contribuir a arrastrar el reloj central de 24 horas al ciclo luz-oscuridad. **B)** Modelo simplificado de reloj biológico. Dos factores de transcripción, BMAL1 y CLOCK, forman un heterodímero el cual activa la transcripción de los genes para dos proteínas, Per (periodo) y Cry (criptocromo). Cry y Per, junto con otras proteínas, forman un complejo represor que regresa de nuevo al núcleo, el complejo Per-Cry desactiva la transcripción de estos genes en un circuito de retroalimentación negativa, creando el oscilador. Modificada de Norman & Henry, 3ª ed., 2015.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

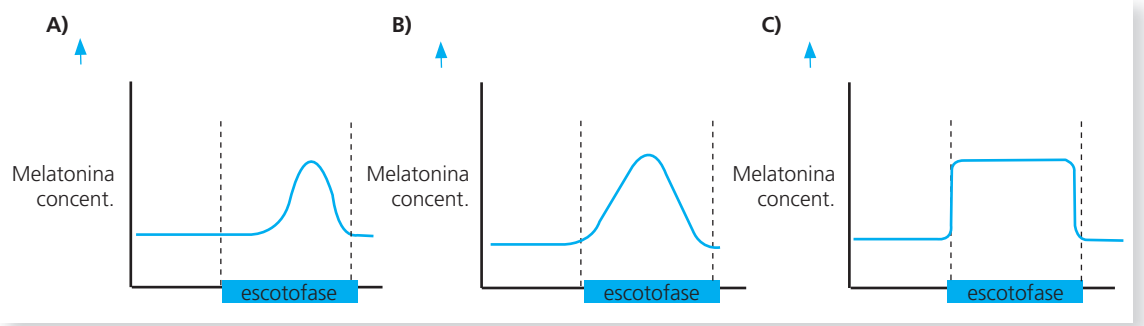


Figura 55.6 Patrones de secreción de melatonina. Se muestran tres patrones distintos de secreción nocturna. **A)** La secreción elevada se produce solo durante la segunda mitad del fotoperiodo (ratón doméstico, hámster sirio). **B)** El patrón más común, donde la secreción empieza poco después de la oscuridad, hace un pico en la mitad de la fotofase y disminuye antes del inicio de la fotofase. **C)** La secreción máxima se alcanza tan pronto como la escotofase comienza, la secreción continúa a un ritmo más o menos constante hasta que la luz aparece (hámster siberiano, ovejas). Modificada de Norris, D.O. y Carr, J.A., 5ª ed., 2013.

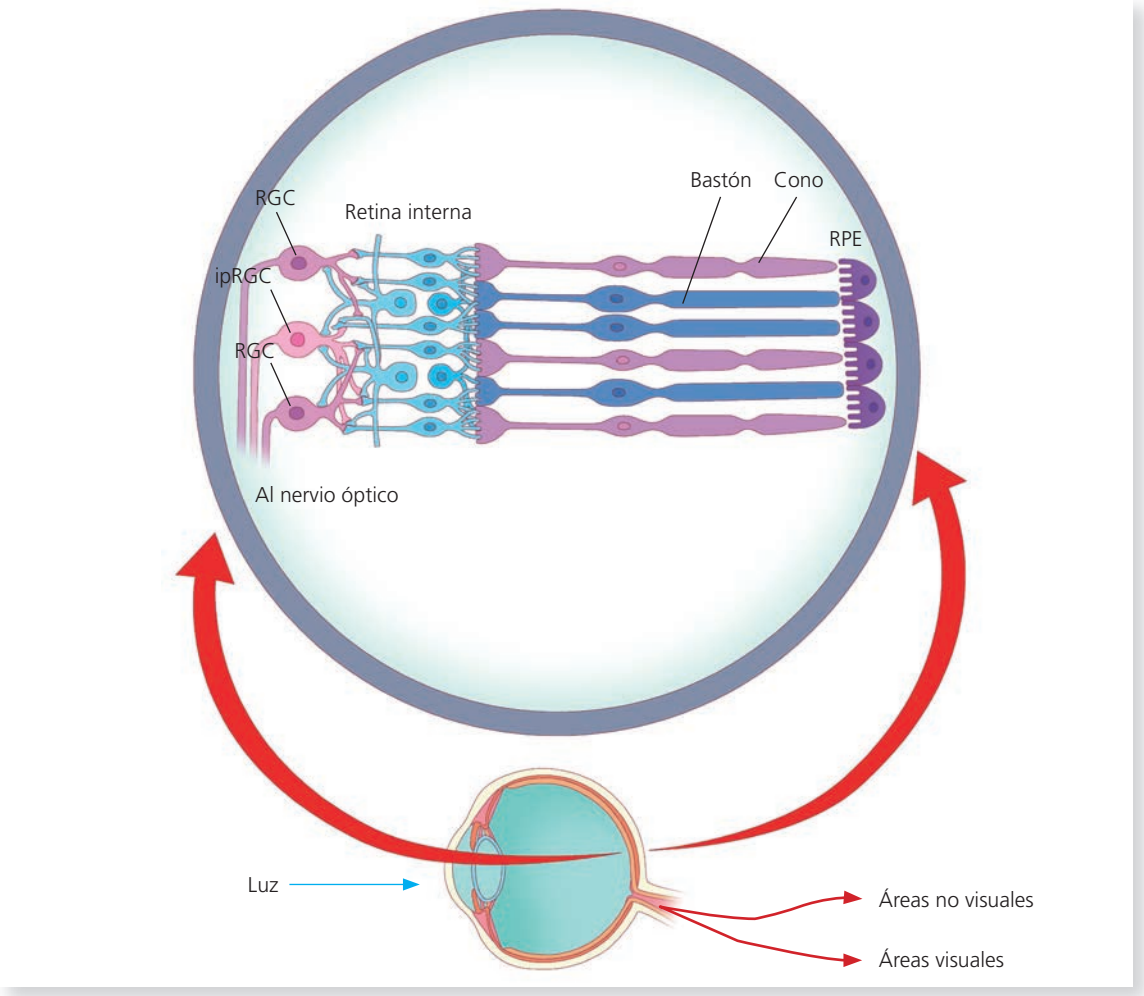


Figura 55.7 Conexiones nerviosas retina-glándula pineal. La luz viaja a través de la capa de las células ganglionares de la retina (RGC) y las células nerviosas en el interior de la retina a los conos y bastones en la capa fotorreceptora de la retina. Los conos y bastones envían señales nerviosas, de nuevo a través de la retina interior, al ganglio y, a través del nervio óptico, a las áreas visuales del cerebro. Un pequeño número de las RGCs contienen melanopsina y tienen capacidad fotorreceptora intrínseca (ipRGC). Estas células envían señales nerviosas a áreas no visuales (no formadoras de imagen) del cerebro. Entre estas señales están esas que eventualmente alcanzan la glándula pineal. Modificada de Norman & Henry, 3ª ed., 2015.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Una pequeña cantidad (1-2 %) de las células ganglionares de la retina (CGR) contiene otro pigmento visual, la melanopsina, que las hace intrínsecamente fotosensibles y se denominan células ganglionares fotorreceptoras o intrínsecamente fotosensibles (ipRGCs). Las ipRGCs que contienen melanopsina realizan varias funciones que no están relacionadas con la formación de la imagen, que corresponde a los conos y los bastones. Estas actividades no formadoras de imagen pueden ser identificadas en los seres humanos por su presencia en las personas profundamente ciegas (sin actividad de conos ni de bastones). Entre ellas se incluyen el reflejo pupilar a la luz, un mayor estado de alerta a la luz y la exacerbación de los dolores de cabeza de tipo migraña por la luz. Además, uno de los efectos más importantes no formadores de imagen de la luz es la supresión aguda de la secreción de melatonina. Las ipRGCs detectan la luz y envían la señal al núcleo supraquiasmático, que informa a la glándula pineal de si hay luz u oscuridad. El pico de sensibilidad a la luz de las ipRGCs es 480 nm, mientras que para los tres tipos de conos es de 420, 530 y 560 nm y para los bastones es de 500 nm. En conjunto, los bastones, los conos y las ipRGCs son responsables de todas las fotorrespuestas oculares conocidas de mamíferos.

La vía retinohipotalámica inerva el NSQ. La figura 55.5 muestra la vía que la luz sigue desde la retina a lo largo del tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático (NSQ), donde se encuentra el reloj circadiano central. El NSQ está vinculado a la glándula pineal por una vía a través del cerebro y el sistema nervioso periférico. El NSQ envía la señal a la glándula pineal a través del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo. Los axones del PVN descienden a través del tronco cerebral a las neuronas preganglionares simpáticas de la columna intermediolateral de la médula espinal (ILCC), y hacen sinapsis con ellas. Los axones de estas neuronas simpáticas preganglionares salen de la médula espinal, junto con otros nervios que llevan las respuestas simpáticas al ganglio cervical superior (SCG). Las células adrenérgicas del ganglio, a su vez, transmiten el mensaje a la glándula pineal, mediante los axones post-ganglionares (nervios pineales), a donde llegan por medio de los nervios conarios. Normalmente, estas fibras post-ganglionares del ganglio cervical superior liberan noradrenalina; esto da lugar en el pinealocito a la elevación del AMPc y del calcio intracelular, dando como resultado un aumento en la actividad de la cinasa de proteína dependiente de AMPc (PKA), que es el desencadenante para que el pinealocito produzca y secrete melatonina (en ausencia de luz). El incremento en la actividad de esta cinasa tiene varios efectos. Además de la fosforilación de la N-acetiltransferasa, también se fosforila la proteína ligadora del elemento de respuesta dependiente de AMPc (CREB), lo cual dispara la expresión genética. Los estudios en roedores indican que uno de los genes que es inducido es el de la N-acetiltransferasa, lo cual no tiene lugar de forma significativa en ungulados o primates.

Estas neuronas secretoras de noradrenalina también liberan el péptido NPY, que modula la respuesta de las células pineales a la noradrenalina.

Los niveles elevados de AMPc se asocian con un aumento de la actividad de la NAT y la posterior síntesis de melatonina. La luz en la retina reduce la entrada NE a la glándula pineal, la reducción de los niveles de cAMP, la actividad NAT y la síntesis de melatonina a través de esta vía. Es interesante señalar que la vía nerviosa que inerva la glándula pineal está aislada de la activación inducida por estrés del sistema nervioso simpático. Únicamente la estimulación del NSQ da lugar a la activación de la glándula pineal por la noche, con la liberación de noradrenalina, la cual es esencial para el aumento en la producción de melatonina a través de la activación de receptores adrenérgicos $\beta 1$ y $\alpha 1$.

Como indicamos anteriormente, la estimulación de la vía NSQ-pineal en mamíferos da como resultado la activación de la glándula pineal a través de la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos que terminan en la glándula pineal. Además de mediar la activación, los nervios simpáticos juegan un importante papel a través de los mecanismos de recaptación que retiran las catecolaminas del espacio extracelular de la pineal. Esto da como resultado la terminación rápida de la estimulación nerviosa. Este sistema de recaptación también funciona para prevenir los cambios inducidos por estrés en la función pineal debido a la elevación de las catecolaminas circulantes.

Las lesiones en la vía retinohipotalámica o el NSQ no anulan necesariamente los ritmos de secreción pineal y condujeron al descubrimiento de una segunda vía entre la retina y el tallo cerebral que viaja a través del tracto óptico accesorio inferior, que entra al hipotálamo por el fascículo telencefálico medial.

Además de estos dos sistemas, centralizado (mamíferos) frente a descentralizado (peces no salmónidos), las aves tienen un sistema que es más complejo, combina características de ambos e incluye un pinealocito reloj y un oscilador central. En este sistema, la síntesis de melatonina refleja ambas cosas, es decir, un reloj endógeno en el pinealocito y una entrada adrenérgica. Sin embargo, durante

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el día, la entrada adrenérgica a la glándula pineal aumenta, dando como resultado la activación de los receptores adrenérgicos α_2, los cuales suprimen la síntesis de melatonina.

Regulación de la secreción de melatonina

Como se muestra en la figura 55.1, la melatonina de la glándula pineal envía dos tipos de información al resto del cuerpo. La primera es cuando durante un determinado periodo de 24 horas, en el exterior hay luz u oscuridad. La segunda es la información a la periferia relacionada con la longitud del periodo de luz y del período de oscuridad, es decir, la duración del día. Los días más largos mantendrán la producción y secreción de melatonina reprimida y los días más cortos darán lugar a períodos más largos de exposición de los órganos periféricos a la melatonina. Estas funciones de la melatonina son muy importantes en las especies que necesitan esa información estacional para prepararse para la temporada de hibernación o para funciones reproductivas, que deben ser programadas correctamente para controlar de forma óptima el momento del nacimiento de las crías.

La figura 55.5 muestra la regulación de la síntesis de melatonina por el pinealocito. Los neurotransmisores que transmiten la información de las ipRGCs-melanopsina en la capa interior de la retina son el polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) y el glutamato. Cuando la señal de luz es positiva, las neuronas del NSQ secretan GABA (ácido γ-amino butírico), el cual inhibe el encendido de las neuronas con las que hacen sinapsis en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La señal a la pineal se interrumpe y no se produce melatonina. Durante la oscuridad (no hay señal de luz) las neuronas del NSQ secretan glutamato, un neuropéptido estimulante, y las neuronas del PVN transmiten la señal a lo largo de la vía. Al final de la conexión entre el axón de la neurona del ganglio cervical superior y del pinealocito, se secreta noradrenalina. La noradrenalina interacciona con su receptor adrenérgico acoplado a adenilato ciclasa, dando lugar a la activación de la proteín cinasa A. La PKA fosforila el CREB (proteína ligadora del elemento de respuesta al AMPc), activa la transcripción del ARNm que codifica el enzima (SANT), que convierte la serotonina a N-acetylserotonina, la cual es entonces metilada para formar melatonina. Cuando hay luz, como los niveles de AMPc y NA disminuyen, la SANT no fosforilada y no complejada se degrada rápidamente y la síntesis y secreción de melatonina cesa.

La melatonina se libera dentro del sistema vascular, a partir del cual esta alcanza los órganos periféricos que tienen receptores para melatonina. Alguna melatonina también circula al NSQ donde, junto con el glutamato y el PACAP de las ipRGC, arrastra el reloj central de 24 horas al ciclo luz-oscuridad. Debido a que la melatonina es fácilmente liberada dentro de la corriente sanguínea y no se almacena dentro de la glándula, la regulación de su secreción y sus niveles en suero dependen totalmente de la regulación de su producción en el paso de la acetilación de la serotonina.

Ritmicidad circadiana de la secreción de melatonina

La ritmicidad circadiana de la glándula pineal se interrumpe si la conexión con el NSQ se corta, subrayando el papel del NSQ como el generador del ritmo de melatonina, del mismo modo que algunos otros ritmos circadianos en el organismo.

El NSQ contiene altos niveles de receptores de melatonina. La melatonina actúa sobre las células en este tejido, para reiniciar el reloj circadiano, mediante mecanismos electrofisiológicos o mediados por segundos mensajeros. El efecto de la melatonina sobre el mecanismo del reloj en el núcleo supraquiasmático representa la función fisiológica más importante de la hormona en todas las etapas de la vida (figura 55.8). Una convincente evidencia del papel de la melatonina en la biología circadiana viene de los estudios de los efectos de la melatonina en sujetos ciegos. Sujetos totalmente ciegos, que no tienen capacidad para detectar la luz, suelen tener un funcionamiento libre en los ritmos diarios de sueño-vigilia, con periodos más cortos o más largos de 24 horas. La administración de melatonina puede coordinar los ritmos diarios con el ciclo de iluminación ambiental.

En la ausencia de luz, un ciclo aproximado de 24 horas del NSQ mantendrá la síntesis de melatonina en este horario, pero los niveles séricos de las hormonas no continuarán transmitiendo información acerca de la luz y la oscuridad. El mecanismo de funcionamiento básico del reloj biológico central en el NSQ es un conjunto interrelacionado de circuitos de retroalimentación positivos y negativos en la transcripción y la traducción de ciertos genes (figura 55.5B).

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA MELATONINA

En el SNC, donde el reloj central en el NSQ tiene un periodo autónomo ligeramente más largo que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

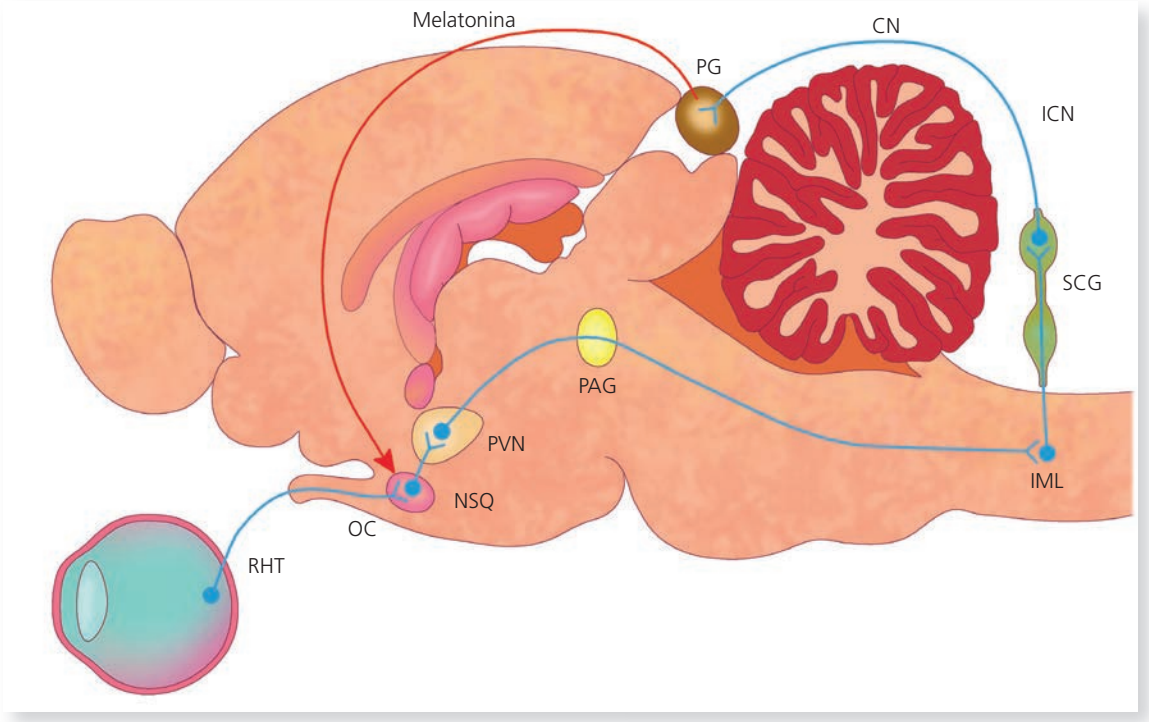


Figura 55.8 Sistema generador del ritmo de melatonina en mamíferos. Luz y secreción de melatonina. La secreción de melatonina está regulada por la luz ambiental y el sistema nervioso simpático (ambos inhibitorios), también como las señales hormonales de la periferia. RHT: tracto retinohipotalámico; OC: quiasma óptico; NSQ: núcleo supraquiasmático; PVN: núcleo paraventricular; PAG: sustancia gris periacueductal; IML: núcleos intermediolaterales; SCG: ganglios cervicales superiores; ICN: nervio carótido interno; CN: nervios conarios; PG: glándula pineal. Modificada de Jameson, J.L., et al., 2016.

24 horas, el efecto de retroalimentación de la melatonina sobre la activación del NSQ, ayuda a mantener el arrastre del reloj central al ciclo de luz/oscuridad externo. Se sabe ahora que muchas células periféricas tienen sus propios osciladores internos y la melatonina es importante para ayudar a sincronizar muchos de estos con el ciclo luz-oscuridad.

Los principales efectos de la glándula pineal de los mamíferos están relacionados con la reproducción y son más pronunciados en las especies que se reproducen solo durante la primavera o el otoño.

Melatonina y estacionalidad

La melatonina juega un papel crítico para sincronizar los ciclos de reproducción estacional a cambios en el ambiente fótico, como vimos en los estudios de ovejas y hámster.

Los animales cuyos ciclos reproductivos anuales están controlados por el fotoperiodo (longitud de fotofase y/o escotofase) se denominan fotoperiódicos.

En los animales de reproducción estacional, la información sobre la época del año es crucial para el éxito de la reproducción. Algunos ejemplos de las funciones estacionales de la melatonina incluyen, además de las que se requieren para el éxito de la reproducción, los cambios en el crecimiento, el color de la capa y los cambios en el apetito en preparación para o en recuperación de la hibernación.

Los resultados de diferentes investigaciones parecen sugerir que la melatonina liberada por la glándula pineal actúa, ya sea a través de la sangre o el líquido cefalorraquídeo, en el hipotálamo o directamente sobre la hipófisis para reducir los niveles circulantes de LH en animales fotoperiódicos. Como se mencionó anteriormente, la luz inhibe la entrada simpática a la glándula pineal, que resulta en la disminución de la síntesis de melatonina seguida por el aumento de los niveles de LH que conduce al estro.

Muchos de los estudios sobre la relación entre la pineal y la función gonadal se han realizado con el hámster dorado o sirio (*Mesocricetus auratus*). Este animal presenta un marcado colapso gonadal cuando se somete a fotoperiodos cortos (menos de 12 horas de luz por día), donde la duración diaria de melatonina plasmática elevada es más larga. El hámster sirio pinealectomizado no presenta colapso

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

gonadal cuando se somete a fotoperiodos cortos, y los implantes de melatonina subdérmicos (administrados en cápsulas de Silastic®) causan atrofia testicular en los hámsters mantenidos durante fotoperiodos largos.

Melatonina y el eje hipotálamo-hipófisis

Los receptores de melatonina están ampliamente expresados en el núcleo supraquiasmático. De este modo, la melatonina juega un complejo papel al regular los cambios circadianos en todos los aspectos de la endocrinología.

Además de este papel muy general, la melatonina actúa sobre los gonadotrofos neonatales para bloquear los efectos de la GnRH sobre la liberación de LH y FSH. El efecto de la melatonina sobre la liberación de LH y FSH puede ser importante para suprimir los efectos de la GnRH durante las primeras etapas del desarrollo. Este efecto desaparece durante el desarrollo, cuando los receptores de melatonina disminuyen en abundancia a través de un mecanismo mediado por receptores GnRH. En los no primates, la estación y otros efectos de la melatonina sobre el eje reproductor se ejercen a través de la inhibición de GnRH en el hipotálamo, dando lugar a una disminución en la secreción de gonadotrofinas de la hipófisis y a un efecto de amortiguación sobre los órganos reproductores.

Además de la inhibición de la secreción de GTH, la melatonina puede tener también influencias importantes en la secreción de otras hormonas tróficas (figura 55.9). La función tiroidea, al menos en algunos mamíferos, está fuertemente afectada por el fotoperiodo, que parece estar actuando a través del control de la secreción de melatonina. El tratamiento con melatonina reduce la función tiroidea, presumiblemente mediante la limitación de la secreción hipotalámica de TRH y no por una acción directa en las células tirotropas de la *pars distalis*.

El aumento en la liberación de PRL observado en ratas al inicio de la fotofase se ha relacionado con una reducción en la liberación de melatonina. Los fotoperiodos largos se correlacionan con el aumento de la secreción de PRL en ungulados rumiantes (ovejas, vacas, cabras) y el tratamiento con melatonina disminuye las secreciones de PRL, tanto en ovejas como en cabras aunque no en bovinos. La pinealectomía o la denervación de la glándula pineal produce a veces aumento de la secreción de PRL en cabras y ovejas, pero no tiene un efecto en bovinos. Del mismo modo, la actividad pineal está asociada con la reproducción estacional en ovejas y cabras, pero no está asociada con la reproducción en ganado vacuno.

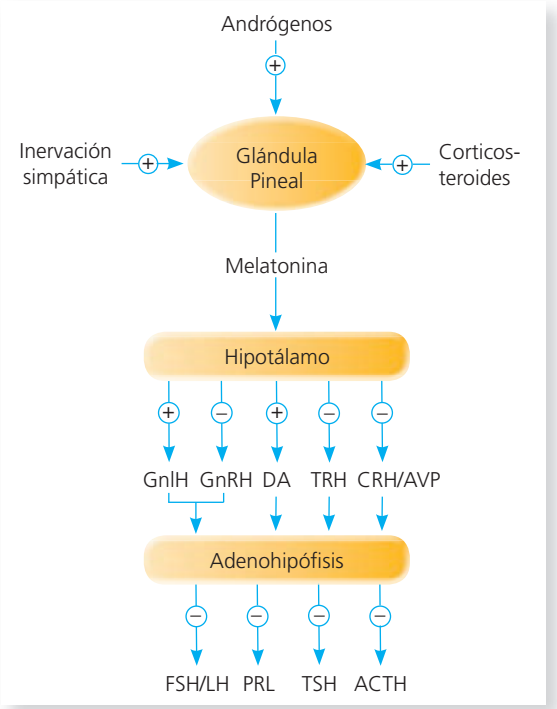


Figura 55.9 La melatonina regula las funciones hipotalámicas. La pineal recibe el aporte de hormonas, así como la inervación simpática nerviosa que afecta a la secreción de melatonina. La melatonina, a su vez, puede bloquear la secreción de hormonas liberadoras hipotalámicas (GnRH, TRH, CRH / AVP), así como estimular la liberación de DA, la hormona inhibidora de la liberación de prolactina. Las hormonas gonadales, tiroideas y las hormonas adrenales pueden llevar a cabo una retroalimentación negativa a través de la glándula pineal. Modificada de Norris, D.O. y Carr, J.A., 5ª ed., 2013.

La explicación de este efecto de la glándula pineal aparentemente se relaciona con la *pars tuberalis*. Las células de la *pars tuberalis* que producen tuberalina poseen receptores de la melatonina, y su secreción la inhibe la melatonina. Por lo tanto, la pinealectomía elimina la inhibición de la melatonina y puede dar lugar a la secreción de PRL.

Corteza adrenal

Las acciones de la melatonina en los tejidos periféricos pueden ser directas sobre la transcripción, traducción o alteraciones postraduccionales de los componentes celulares, tales como enzimas u otras proteínas, o pueden tener lugar a través de efectos sobre el oscilador endógeno de la célula. Estos osciladores han sido caracterizados en el córtex adrenal, islotes pancreáticos y el páncreas exocrino,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tejido adiposo, hígado, corazón, vasos sanguíneos y estómago, entre otros. El córtex adrenal es un ejemplo de un tejido en el cual la melatonina parece que actúa a través de un oscilador de la célula. En especies diurnas, incluyendo a los humanos y los primates, los niveles de glucocorticoides son bajos poco después de que comience la oscuridad y empiezan a subir después de la mitad de la noche, cuando los niveles de melatonina están cayendo. Este tiempo es coherente con los efectos inhibitorios de la melatonina, actuando a través del receptor MT1, sobre la producción de los glucocorticoides y la respuesta a la ACTH, de la glándula hipofisaria, observada en monos y en humanos. La observación de la inhibición directa por la melatonina de los genes reloj en los explantes suprarrenales de monos indica claramente el papel de la melatonina en la regulación de este importante oscilador periférico y, por extensión, los ritmos de otros tejidos que están influidos por los glucocorticoides.

La madre como fuente de melatonina

Durante la gestación, el feto debe depender de la madre no solo para los nutrientes y la eliminación de desechos metabólicos, sino también para la información sobre el medio ambiente. La evidencia apoya un papel para la melatonina de la madre en proporcionar al feto información sobre el ciclo día-noche. Por lo tanto, la melatonina actúa como una feromona para que el feto pueda valorar las condiciones ambientales. Incluso después del nacimiento, la melatonina pasa de la madre al recién nacido, a través de la leche, hasta que la glándula pineal de la cría comienza su propia secreción rítmica.

La melatonina pasa a través de la placenta en virtud de su gran hidrofobicidad. En los primates no humanos, los cambios en la melatonina maternal producen cambios paralelos en la melatonina fetal, una relación que parece tener lugar en otras especies. En consecuencia, la transferencia de melatonina maternal al feto es una de las primeras señales endocrinas recibidas por el embrión en las primeras etapas del desarrollo. La melatonina suprime la respuesta de los gonadotrofos a GnRH al principio del desarrollo, lo cual es previo a la desaparición de los receptores de melatonina. Por lo tanto, es posible que los receptores de melatonina jueguen un papel relevante en la prevención de la activación de los gonadotrofos en desarrollo.

La melatonina está presente en la leche y se transfiere a los lactantes. Los estudios realizados en varias especies, incluyendo los seres humanos, indican que hay un ritmo diario de melatonina en la leche que es paralelo al de la circulación materna. La transferencia de melatonina por la leche parece influir en la biología circadiana del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

- Gamble, K.L.; Berry, R.; Frank, S.J. y Young, M.E. "Circadian clock control of endocrine factors". *Nat Rev. Endocrinol*. 2014; 10(8): 466-75.
- Golombek, D.A. y Rosenstein, R.E. "Physiology of Circadian Entrainment". *Physiological Reviews*. 2010, Vol. 90, nº 3, 1063-1102.
- Guerrero, J.M.; Carrillo-Vico, A.; Lardone, P.J. "La melatonina". *Investigación y Ciencia*, octubre 2007; 30-38.
- Jameson, J. L.; De Groot, L. J.; De Kretser, D. M. et al. (eds.). Endocrinology: Adult & Pediatric. 7ª ed., 2016. Elsevier. Philadelphia, USA.
- Norman & Henry. *Hormones*. 3ª ed., 2015. Academic Press.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. *Vertebrate endocrinology*. 5ª ed., 2013. Academic Press.
- Pandi-Perumal, S.R.; Srinivasan, V.; Maestroni, G.J.M.; Cardinali, D.P.; Poeggeler, B. y Hardeland, R. "Melatonin: Nature´s most versatile biological signal?". *FEBS Journal.* 2006; 273: 2813-38.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 56

Tiroides

Luis Felipe de la Cruz Palomino

Contenidos:

- **Hormonas tiroideas: biosíntesis, acoplamiento, liberación, transporte y metabolismo.**
- **Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.**
- **Mecanismos de acción.**
- **Acciones de las hormonas tiroideas.**
- **Disfunción de la glándula tiroidea.**
- **Sustancias antitiroideas.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides es una glándula de secreción interna muy vascularizada. Fue descrita por primera vez por Galeno, aunque fue Versalius en el siglo XVI quien dio una descripción más extensa, siendo denominada tiroides en el siglo XV por Wharton. En la mayoría de los mamíferos esta glándula está situada en la parte craneal de la tráquea, caudalmente a la laringe. Consta de dos lóbulos laterales unidos por un istmo en los bovinos; los caballos tienen un istmo menos patente y en los carnívoros desaparece. El cerdo tiene una glándula tiroides más compacta en la que aparece un lóbulo intermedio en vez de istmo.

El aporte sanguíneo con relación a su tamaño es el mayor del organismo, con excepción de las glándulas adrenales (5 mL/min/g de tejido). La vascularización se realiza a través de las arterias tiroideas craneal y caudal, las cuales proceden de la carótida externa y la subclavia, respectivamente.

La unidad funcional de la glándula tiroides es una estructura esférica u ovoide denominada folículo, la cual es única para una glándula endocrina; el epitelio folicular está constituido por células del tipo cuboide que pueden hacerse columnares cuando son estimuladas. Dichas células tienen la particularidad de estar polarizadas para secretar sus productos hacia la cavidad folicular, distinguiéndose en la zona apical unas microvellosidades que se proyectan sobre la cavidad folículo; basalmente están en contacto con los lechos capilares por donde serán secretadas las hormonas tiroideas.

La cavidad del folículo está llena de coloide, que es la forma de almacenamiento de la secreción de las células foliculares, la tiroglobulina, la cual contiene aminoácidos yodados unidos por enlaces peptídicos. Existe otro tipo de células cuya población es mucho menor que las anteriores; estas se encuentran en las paredes foliculares y espacios interfoliculares, por lo que se denominan células parafoliculares. Estas células secreta la hormona tirocalcitonina, la cual está relacionada con la homeostasis del calcio-fósforo.

El tejido tiroideo regenera fácilmente después de ser sometido a técnicas quirúrgicas, siempre y cuando la escisión sea subtotal y el aporte de yodo en la dieta moderado. Sin embargo, si administramos hormonas tiroideas exógenas, esta regeneración se inhibe.

La regulación de la glándula conforma un eje hipotálamo (TRH), hipófisis (TSH) y tiroides (T3 y T4); en él la TSH en la principal hormona reguladora y la TRH estimula la secreción hipofisaria de TSH, que a su vez estimula la glándula tiroides produciendo las hormonas a un ritmo uniforme. La disponibilidad hormonal se regula de forma central aumentando o disminuyendo la actividad de la glándula, aunque es posible la existencia de otros mecanismos más específicos en los diferentes tejidos para armonizar mejor las necesidades hormonales de órganos y sistemas ante los cambios del medio interno y externo (figura 56.1).

Biosíntesis

La síntesis de las hormonas tiroideas depende fundamentalmente de la disponibilidad de yodo en la dieta. La mayor proporción de estas se concentran en la glándula tiroides, por lo tanto, cuando cesa la síntesis los efectos fisiológicos tardan varios meses en aparecer. El yodo de la dieta, después de atravesar la barrera intestinal como yoduro, es aportado por vía sanguínea unido a proteínas. El yodo pasa a la célula del folículo tiroideo como ión yoduro por procesos de transporte activo, con una concentración entre 20 y 30 veces superior a la del torrente circulatorio, pudiendo llegar a 200-300 veces en condiciones de falta de yodo. La acumulación del yodo en la célula se realiza contra gradiente químico y eléctrico con la implicación de una Na-K ATPasa. Este proceso puede ser inhibido y también existen competidores, por lo que estamos ante un proceso clásico de transporte activo (figura 56.2).

El elemento más determinante en el paso de yodo al interior de la célula es la hormona hipofisaria tirotropina (TSH), que estimula la expresión del gen NIS (cotransportador $2Na^{+}$–1I). El transporte está autorregulado por la propia glándula, de tal manera que el proceso de transporte disminuye cuando existe un exceso de oligoelemento. Una vez dentro de la célula, se mueve hacia la parte apical donde el yoduro debe ser oxidado para que más tarde pueda ser incorporado a los grupos y los tirosínicos de la tiroglobulina. Para realizar esta reacción se necesita el concurso de la peroxidada y un sistema generador de H_2O_2 como aceptor de electrones. El oxidante del yodo es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual es generado por la reducción del O_2 por el dinucleótido nicotinamida y adenosina (NADPH). Existen datos que permiten afirmar que la peroxidada tiroidea está muy implicada, siendo lo más probable que tenga una acción como peroxidada a la vez que como yodasa; ya que está presente en varios orgánulos de la célula folicular y además en la superficie apical. En un primer paso y catalizado por la peroxidada tiroidea (PT), el H_2O_2 es generado por el DUOX y usado para yodación

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

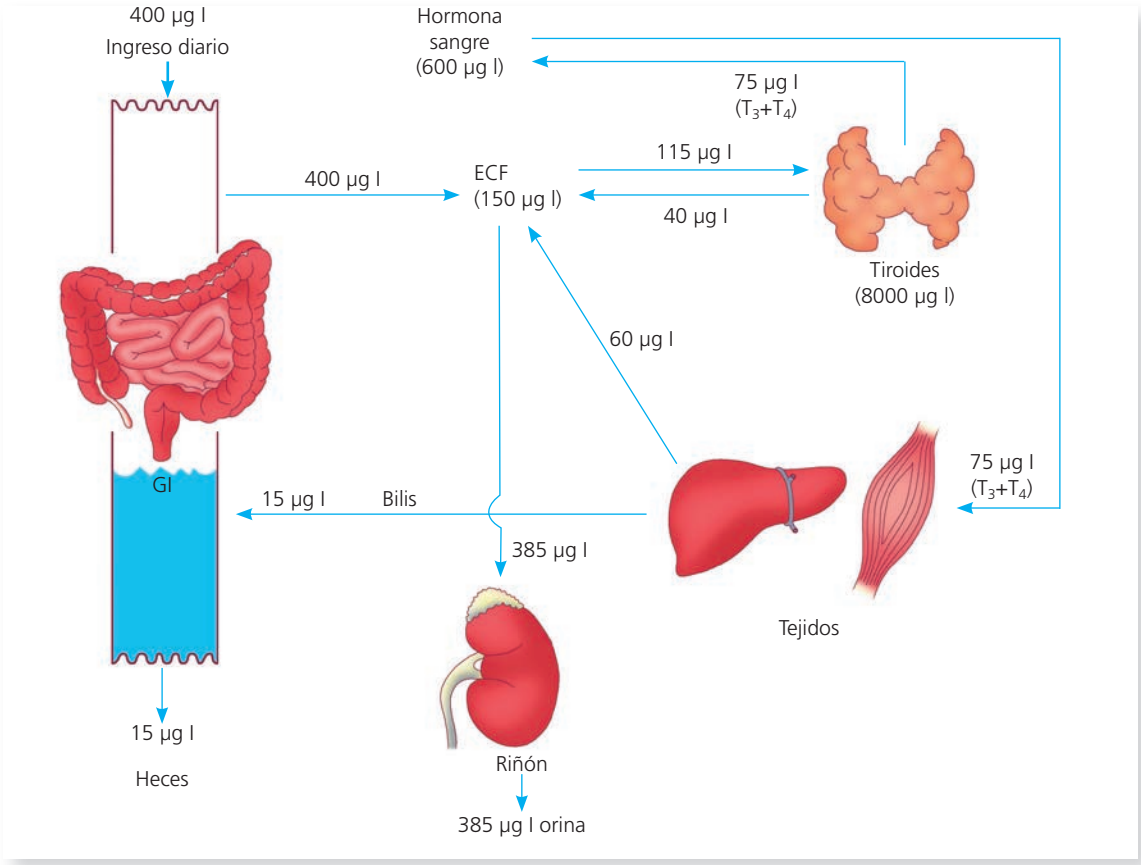


Figura 56.1 Fisiologismo de la distribución del yodo. ECF: líquido extracelular; GI: tracto gastrointestinal.

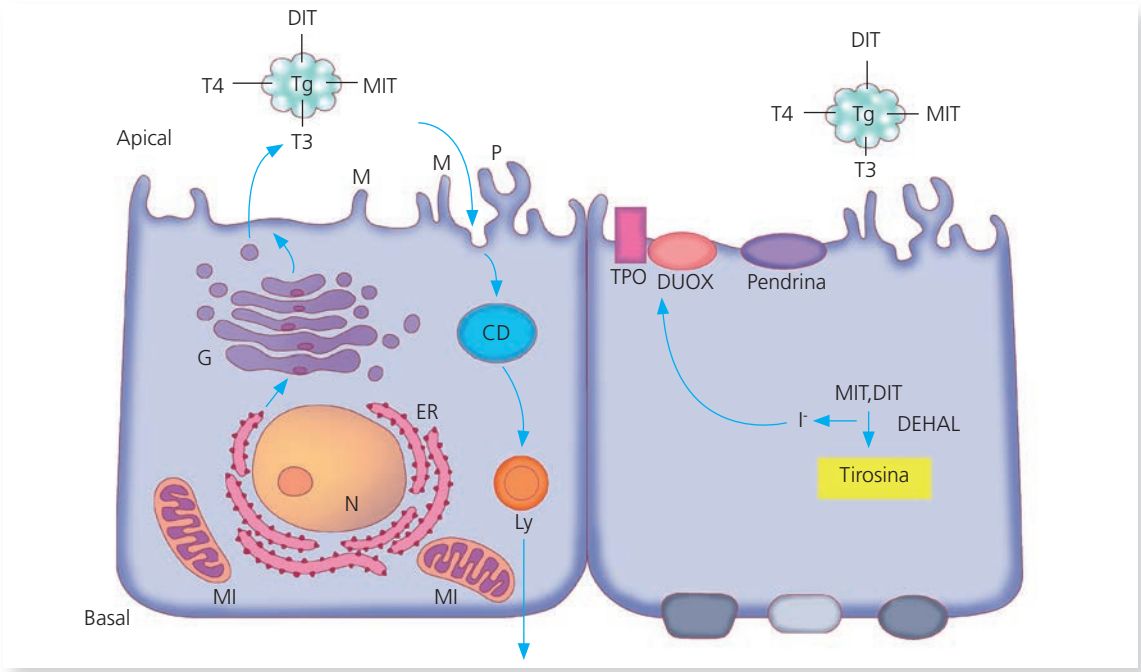


Figura 56.2 Funcionamiento de la célula tiroidea, orgánulos y proteínas implicadas en la síntesis y secreción tiroidea. Tg: tiroglobulina; MIT: monoyodotirosina; DIT: diyotirosina; CD: gotas coloides; DEHAL: yodotiroxina dehalogenasa; DUOX: dual oxidasa; Pendrina: soluto de proteína transportadora; NIS: transportador de Na/I^-.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

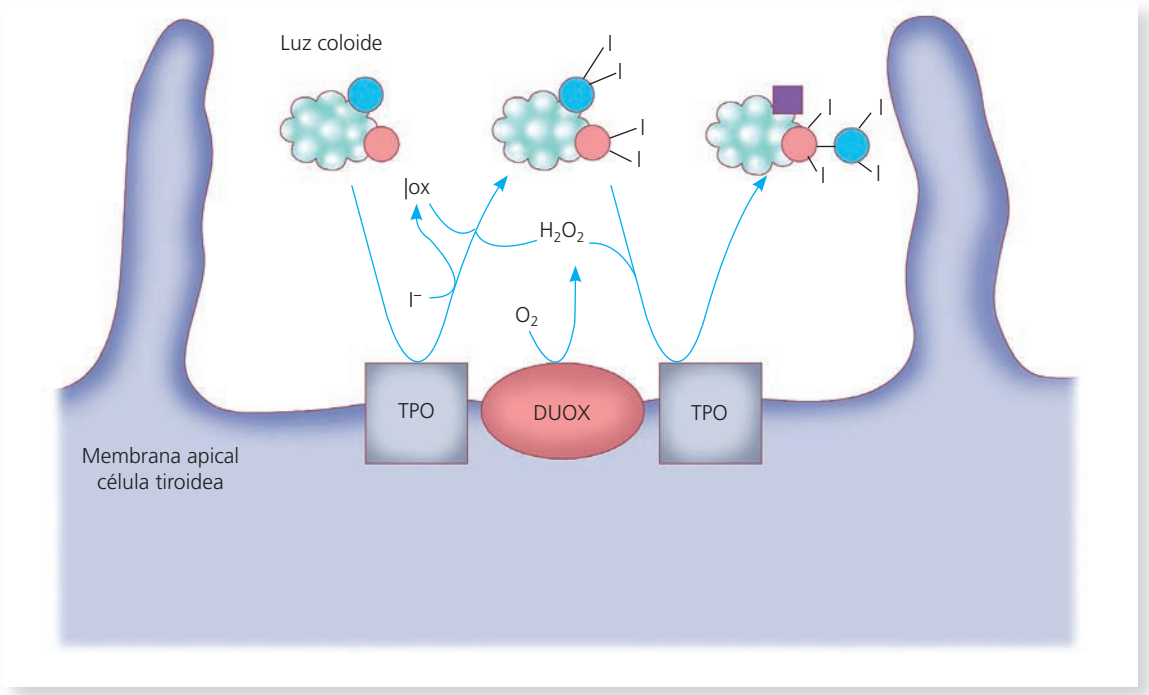


Figura 56.3 Papel de la peroxidada tiroidea (TPO). La reacción catalizada por la TPO, H_2O_2 es generada por la oxidasa dual DUOX.

del I. Así, este yodo es incorporado a los anillos de tirososina de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina (MIT) o diyotirosina DIT (figura 56.3).

La tiroglobulina es una proteína que constituye el principal componente del coloide. Esta proteína de gran peso molecular (660.000-750.000) es sintetizada específicamente en las células del epitelio folicular. En los ribosomas de estas células se realiza la síntesis de los distintos aminoácidos, entre ellos la tirosina, y más tarde se le agregan los carbohidratos en el aparato de Golgi. Una vez completada la síntesis de esta proteína e incorporada a pequeñas vesículas, se desplaza hacia la membrana apical y sale al folículo, donde se incorpora el yodo a la tiroglobulina. El complejo enzimático peroxidada tiroidea, unido a la membrana principal apical, va a realizar la oxidación del yodo y su incorporación a los radicales tirosínicos de la tiroglobulina, por sustitución de un hidrógeno del anillo benceno de la tirosina.

Acoplamiento

La peroxidada tiroidea también participa en el acoplamiento de las unidades de DIT y MIT para la producción de las hormonas tiroideas. Por yuxtaposición de dos moléculas de DIT se forma 3,5.3´,5´-tetrayodotironina, conocida como tiroxina o T4. Cuando interviene una molécula de DIT y otra de MIT se forma la 3,5.3 triyodotironina o T3. El producto principal es la T4 y la relación habitual entre T4 y la T3 en la glándula es 10:1, pero cuando disminuye la disponibilidad de yodo o existe una hiperestimulación de la glándula, se favorece la formación de la T3 proporcionando una hormona más activa. Esta hormona proporciona prácticamente toda la actividad de las hormonas tiroideas en las células diana, se produce fundamentalmente a nivel periférico a partir de la T4, que se comporta como prohormona. Otro producto de secreción insignificante es la de la 3,3´,5´ triyodotironina, la cual se conoce como T3i y se diferencia de la T3 por la posición de uno de los átomos de yodo. Esta hormona está inactiva y se trata de un compuesto alternativo de la prohormona T4 producido cuando existe una menor necesidad de las hormonas tiroideas (figura 56.4).

Liberación

La tiroglobulina yodada se almacena en el folículo en forma de coloide, siendo necesario para la liberación de T4 y T3 al torrente circulatorio recuperar en primer lugar la tiroglobulina del coloide. El transporte se realiza desde la luz del folículo a la célula folicular por endocitosis; la membrana celular emite pseudópodos que engloban gotas de coloide y, más tarde, se produce un estrangulamiento y la posterior separación de la membrana, quedando en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

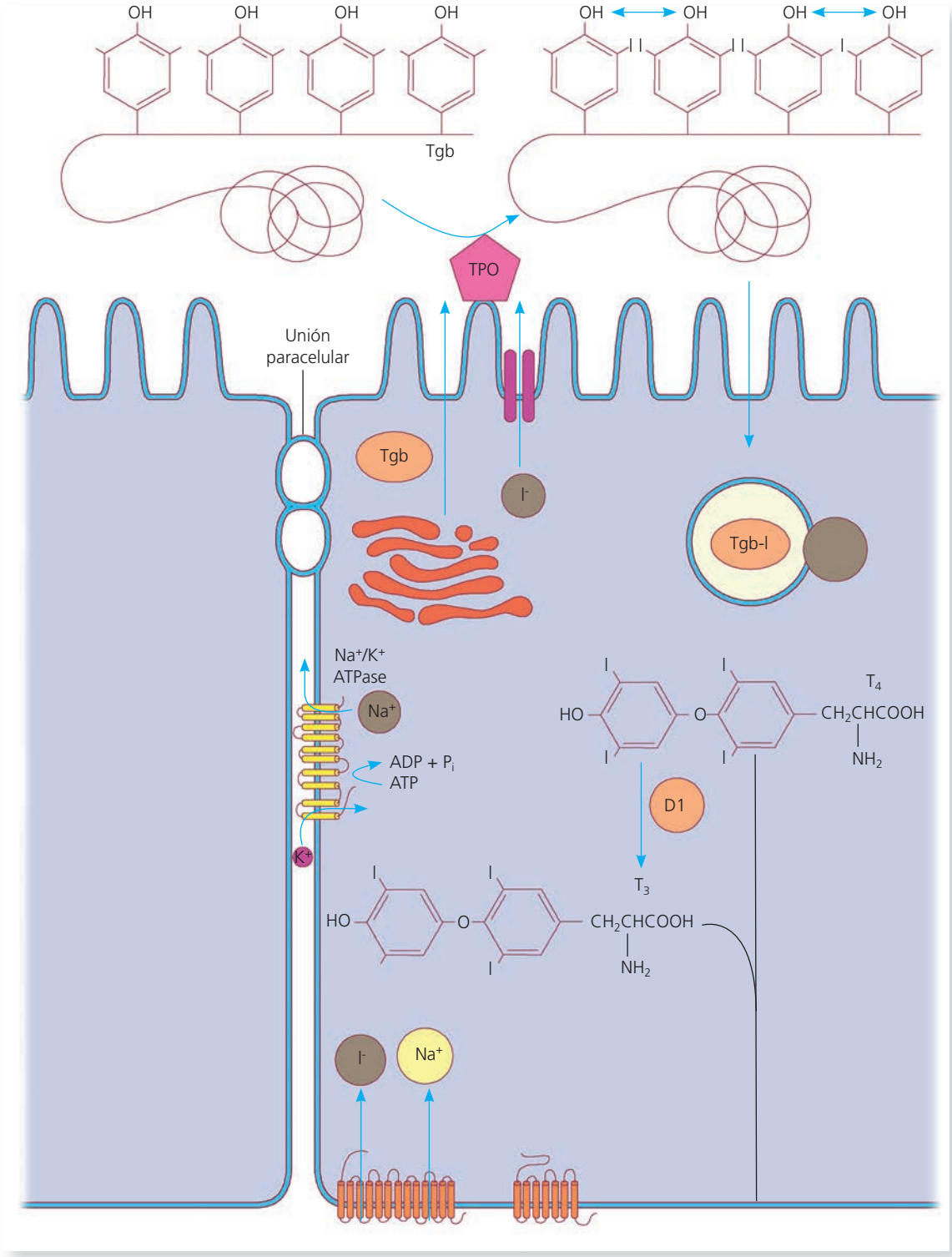


Figura 56.4 Síntesis de las hormonas tiroideas. TPO: peroxidada tiroidea; D1: deyodinasa tipo 1.

el interior del citoplasma con una gota de coloide. Esta se mueve en dirección basal, probablemente por acción de los microtúbulos y los microfilamentos del citoesqueleto celular. Por otra parte, los lisosomas van al encuentro de las gotas de coloide y se fusionan con ellas, y así las proteasas lisosomales liberan la T4 y T3, que abandonan la célula a través de la membrana basal entrando en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

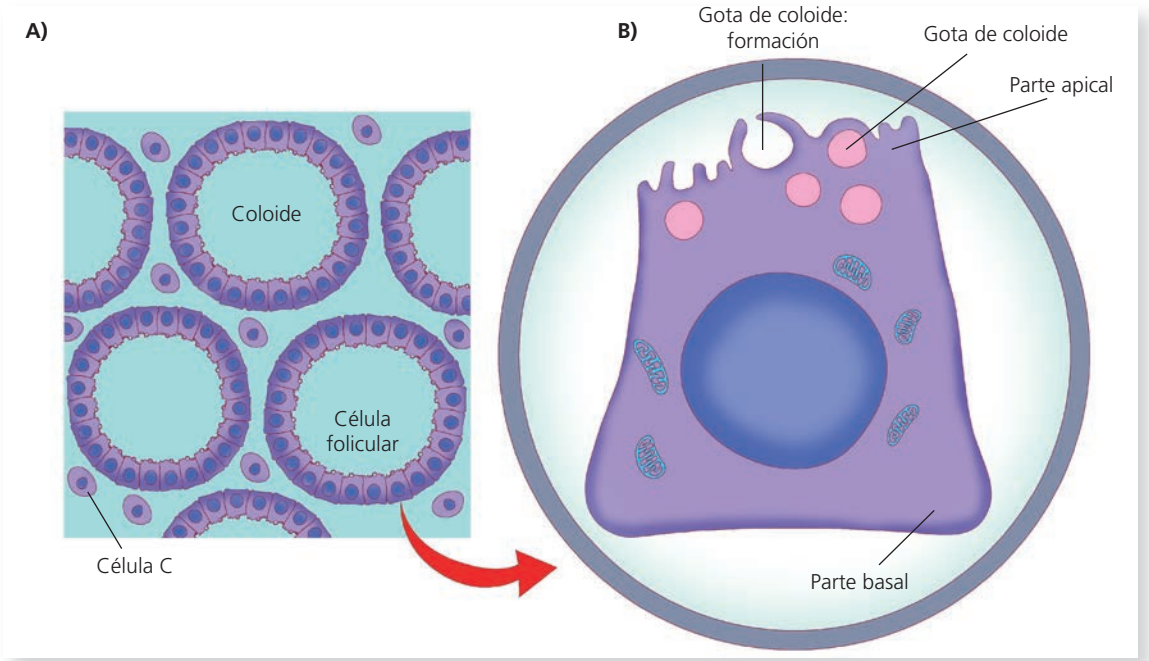


Figura 56.5 **A)** Células foliculares y células C localizadas en la glándula tiroides. **B)** Almacenamiento en el coloide y la secreción por exocitosis.

el torrente circulatorio por los capilares adyacentes (figura 56.5A y 56.5B).

También se produce la liberación de DIT y de MIT desde la tiroglobulina; estas son rápidamente sometidas a un proceso enzimático de desyodación, con lo cual se conserva el yodo y los otros componentes en la célula para su reciclaje en la síntesis de T3 y T4. La tiroglobulina íntegra abandona la célula en cantidades mínimas, pudiendo existir también una vía de salida por relajación de las uniones celulares. La tiroglobulina alcanza el torrente circulatorio a través de los vasos linfáticos tiroideos La concentración de las hormonas tiroideas depende de una serie de elementos como son cantidad de hormona biosintetizada, tasa de secreción, afinidad por las proteínas transportadoras, afinidad por los tejidos efectores, catabolismo y, finalmente, la tasa de aclaramiento.

Transporte de las hormonas

Las hormonas T4 y T3 circulan casi completamente unidas a proteínas transportadoras; la unión de las hormonas con estos transportadores no es una unión química como la que se produce en la tiroglobulina, sino que se unen por la fuerza de Van der Waals, produciéndose un equilibrio entre la hormona ligada y la libre que obedece a la ley de acción de masas. Es decir, la proporción de la hormona libre respecto a su concentración total será tanto mayor cuanto menor sea la constante de afinidad de la proteína transportadora y la concentración.

El descenso eventual de la T4 libre producido por una disminución de la función tiroidea puede corregirse por disociación de la T4 ligada; igualmente una elevación pasajera de la T4 libre puede ser compensada por la unión del exceso de la hormona a la TBG, ya que solo el 30 % de los sitios de unión en la TBG están ocupados. Sin embargo, las elevaciones o descensos continuos de la hormona provocada por alteraciones tiroideas se reflejan en las concentraciones de la T4 total y, por tanto, en las fracciones libre y ligada (tabla 56.1).

La alteración de la síntesis hepática de la TBG tiene su reflejo en la relación entre la T4 libre y ligada, lo que hace que la glándula tiroides tenga que aumentar o disminuir su velocidad de secreción. La principal proteína transportadora es la globulina ligante de tiroxina (TBG); se trata de una glicoproteína producida en el hígado, que transporta el 75 % de la T4 y la T3, uniéndose el resto a otras proteínas como la peralbúmina ligante de tiroxina (TBPA), recientemente denominada trastirretina y que tiene una afinidad por la T4 10 veces menor que la TBG y la albúmina, aunque solamente las variaciones en las concentraciones de la TBG alteran significativamente en los niveles plasmáticos totales de T4 y T3.

Las funciones de la TBG son la creación de un depósito circulante de T4, que sirve de amortiguador frente a los cambios bruscos de la función de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 56.1 Proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas: T4 y T3.

Proteína	TBG	TTR	Albúmina
Peso molecular	63.000	55.000	69.000
Estructura	Monómero	Tetrámero	Monómero
Concentración sérica	3X10-7	2X10-6	6X10-4
Vida media (días)	5	2	15
Sitios de unión T3, T4	1	2	Varios
Ocupación T3	0,6 %	<0,1 %	<0,1 %
Ocupación T4	30 %	0,5 %	<0,1 %
Proporción de transporte T3	75 %	<5 %	20 %
Proporción de transporte T4	75 %	10-15 %	10-15 %

TBG: globulina ligante de tiroxina; TTR: transtiretina o TBPA pre-albúmina ligante de tiroxina.

la glándula tiroidea y evitar la filtración glomerular y la pérdida posterior en la excreción urinaria de las hormonas tiroideas. La interacción de la T4 con las tres proteínas da lugar a que la mayor cantidad de la hormona se transporte de forma ligada, encontrándose solamente en forma libre el 0,05 %. Las tres proteínas tienen menor afinidad por la T3 y la TBG tiene una afinidad 20 veces mayor por la T4 que por la T3. Debido a la menor afinidad de la T3 por las proteínas transportadoras, la concentración de la hormona libre, cero, es mayor (0,35 %). Las pequeñas concentraciones de hormona libre son, sin embargo, las fundamentales ya que, por una parte ejercen acciones sobre los tejidos efectores y, además, realizan la retroalimentación hipofisaria y, por lo tanto, la función tiroidea.

Metabolismo de las hormonas tiroideas

Los principales lugares de degradación de las hormonas tiroideas son el riñón, el hígado y los músculos esqueléticos, ya que la excreción de la T4 por la orina y heces es muy pequeña. La velocidad de eliminación de la T4 depende de la concentración de hormona libre en el plasma. Esta es, en su mayor parte, una prohormona y su actividad biológica es del 25 % de la actividad de la T3. Por tanto, la deyodación del anillo externo de la T4 da lugar a la T3, y cuando esta deyodación se produce en el anillo interno se forma la T3i, metabolito inactivo. Este proceso metabólico es un medio importante para ajustar la acción hormonal en los tejidos efectores. Así, por ejemplo, cuando conviene fisiológicamente una menor actividad de la hormona, se genera más T3i, que inactiva (figura 56.6).

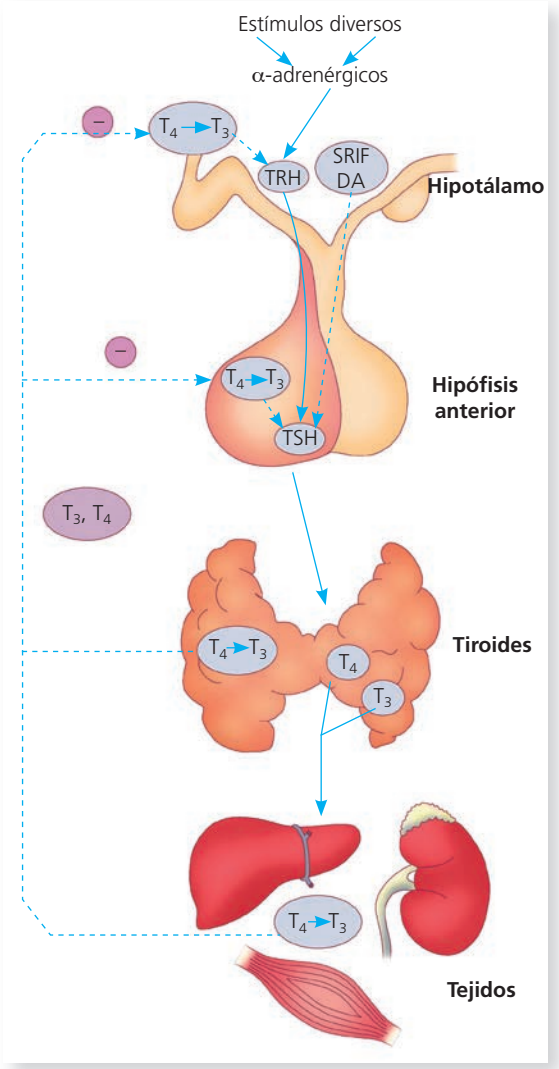
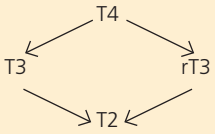
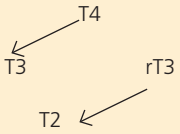
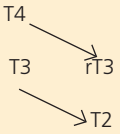


Figura 56.6 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 56.2 Desyodación de las hormonas tiroideas.

			
Localización	**Hígado, riñón**	**Encéfalo, hipófisis**	**Encéfalo, piel, placenta**
Sustrato preferente	rT3 > T4 > T3	T4 > rT3	T3 > T4
PTU	Inhibición	No efectos	No efectos
Hipotiroidismo	Disminuye	Aumenta	Disminuye
Hipertiroidismo	Aumenta	Disminuye	Aumenta

Entre otras transformaciones, ha sido detectada la formación de compuestos conjugados beta-glucurónicos y conjugados sulfatos, sin olvidar la transaminación o desaminación de la alanina de la cadena lateral. Recientes investigaciones del metabolismo de las yodotironinas en distintos tejidos han permitido establecer diferentes enzimas deyodinasas. Estas tienen en común su localización en las membranas celulares y que son estimuladas por compuestos sulfidrilos, como los tioles; sin embargo, existen diferencias en cuanto a la especificidad y mecanismos catabólicos, así como en lo que se refiere a su distribución tisular, sensibilidad para el propiltiouracilo (PTU) u otros inhibidores, y la regulación por las hormonas tiroideas (tabla 56.2).

REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES

La glándula tiroides es un elemento efector de un eje clásico hipotálamo-hipófisis-glándula periférica, donde el hipotálamo secreta una hormona liberadora de tirotropina (TRH) que produce en la hipófisis la secreción de la hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH), que es la principal estimulante de la secreción tiroidea. Las hormonas tiroideas T4 y T3 producen una retroalimentación negativa inhibiendo la liberación de la TSH por la hipófisis; sin embargo, no está clara su acción directa hipotalámica y tampoco se sabe con certeza si su acción sería supresora o estimuladora (figura 56.7).

La TRH es un tripéptido cuya síntesis está dirigida por un gen que codifica y una gran molécula precursora a partir de la cual se forma, principalmente en el hipotálamo, aunque se encuentra en otras estructuras cerebrales y otros órganos como el páncreas. La TRH se almacena en la eminencia media y alcanza la hipófisis a través de los vasos portales hipotalámico-hipofisario para interaccionar con los receptores de membrana de las células tirotropas. Esta unión hormona-receptor provoca un aumento de los productos fosfatidilinositol, que actúan como segundos mensajeros y una entrada de calcio; todo ello lleva a la secreción de la TSH por exocitosis. El efecto estimulador de la TRH es contrarrestado por las hormonas tiroideas que regulan el número de receptores, disminuyéndolos cuando las hormonas tiroideas son excesivas o aumentándolos en caso contrario; también el estímulo prolongado con TRH aumenta la síntesis y la actividad de la TSH. A nivel central, existen otros elementos hipotalámicos que pueden ejercer acciones negativas, aunque cuantitativamente menores que el efecto estimulador de la TRH. Por otra parte, además de las hormonas tiroideas, los glucocorticoides pueden influir en la síntesis de TSH aunque su papel es muy inferior al ejercido por las hormonas tiroideas.

La TSH es una glucoproteína de gran peso molecular (28.000) que ejerce sus efectos sobre la glándula tiroidea; la estimulación produce un aumento de todas las fases de la síntesis de las hormonas tiroideas, como son: captación de yodo y de la síntesis de tiroglobulina, proceso de yodación y reacción de acoplamiento de las moléculas de DIT y MIT, la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su posterior proteólisis, para finalmente incrementar la secreción de las hormonas. La acción de la TSH sobre las células foliculares se realiza por la unión al receptor de membrana; esta molécula transmembrana consta de dos componentes de unión a la TSH diferentes: el primero, funcionalmente ligado al adenilato ciclasa, que actúa como amplificador de la producción de AMPc como segundo mensajero implicado en el aumento de la captación de yodo, y el segundo, que actúa a través del sistema de fosfolípidos de membrana junto con el AMPc, induciendo la estimulación de los pasos posteriores

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

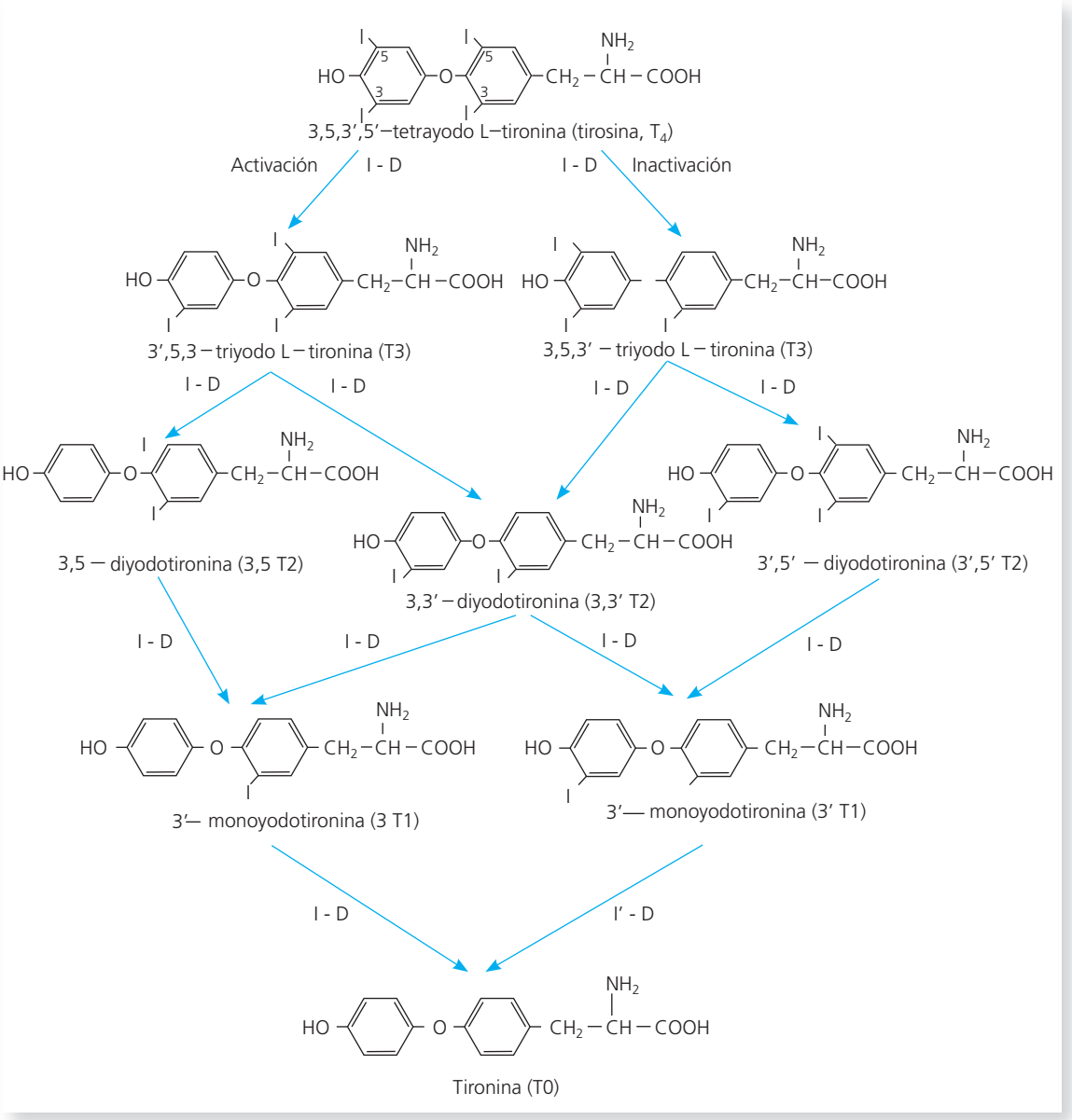


Figura 56.7 Desyodación de la T4.

que finalizan en la secreción de las hormonas tiroideas.

Efectos de la TSH en la célula folicular se pueden distinguir desde un punto de vista temporal. Así, tenemos unos efectos rápidos (segundos o minutos) como son atrapamiento de las gotas de coloide, activación de la secreción, formación de yodotironinas, actividad de la peroxidada, captación de yodo y estimulación del metabolismo celular, donde podemos destacar la oxidación de la glucosa para generar el NADPH necesario para la reacción de la peroxidada. En cuanto a los efectos más lentos, incluyen aumento del RNA, síntesis proteica e incremento del volumen celular.

Regulación

El control de la liberación de las hormonas tiroideas se realiza por una retroalimentación muy sensible (figura 56.7) por los niveles plasmáticos de TSH, T4 y T3, que muestran variaciones mínimas. Los cambios en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas entre un 10-20 % producen modificaciones de la TSH en dirección opuesta. La retroalimentación negativa se ejerce en la hipófisis, como se demuestra con la estimulación repetida de TRH que produce inicialmente un aumento brusco de TSH, el cual se modera progresivamente a medida que aumentan los niveles de T4 en respuesta

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a la TSH. Estos niveles elevados de T4 actúan por retroalimentación, inhibiendo la capacidad de respuesta de las células tirotropas a posteriores estimulaciones de la TRH. En caso contrario, procesos que disminuyen los niveles plasmáticos de T4 y T3 producen una potenciación de la respuesta plasmática de la TSH a la estimulación de la TRH. Los individuos con deficiencia crónica de hormonas tiroideas presentan en la hipófisis una hipertrofia con aumento del número de células y el contenido de TSH, lo que se traduce en incrementos de la TSH plasmática. En cambio, el exceso de hormonas tiroideas provoca la atrofia de las células hipofisarias con bajos niveles de TSH.

El efecto supresor de la TSH lo realiza la T3 a través de su receptor nuclear. Esta puede entrar en la célula desde el plasma o bien puede ser generada por desyodación de la T4 captada del plasma. Los efectos de la T3 son suprimir la liberación y síntesis de TSH y, además, refuerza su acción viendo el número de receptores de la TRH. Existen otros factores como la dopamina y la somatostatina que produce y la inhibición tónica de la liberación de TSH. Por otra parte el cortisol y la hormona del crecimiento también inhiben la secreción del TSH; esta última probablemente estimulando la liberación de la somatostatina.

La regulación de la función tiroidea se traduce en niveles estables en el plasma de las hormonas T4 y T3 y unos niveles ligeramente fluctuantes de la TSH. Las condiciones fisiológicas que alteran los niveles de TSH, y por tanto de T4 y de T3, están relacionadas con las acciones de las hormonas tiroideas sobre la utilización de la energía y la termogénesis; así como con la ingestión excesiva de calorías –especialmente carbohidratos– se refuerza eje hipófisis-tiroides, que tiende a incrementar la disponibilidad de T3. Por el contrario, durante el ayuno total la capacidad de respuesta de la TSH al estímulo de la TRH está disminuida y, por tanto, los niveles de T3 también disminuyen; esto tiene un gran significado fisiológico, ya que coincide con un descenso del metabolismo basal. Por otra parte, la exposición al frío aumenta la secreción de TSH y de hormonas tiroideas para aumentar los procesos termogénicos.

La glándula tiroides tiene la capacidad de regular la captación de yodo y la síntesis de hormonas; el objetivo principal de este sistema autorregulador es prevenir a la glándula ante los aumentos exagerados de yodo. El mecanismo actúa bloqueando la formación de AMPc como respuesta a la estimulación de la TSH; por tanto, la síntesis de tiroglobulina. Este proceso inhibidor se conoce como efecto Wolff-Chaikoff, con él la glándula se autorregula evitando el hipertiroidismo que supondría el exceso de yodo. También existe un mecanismo para mantener los niveles intracelulares apropiados y así evitar este proceso inhibidor anteriormente citado, el cual, si se prolongara podría dar lugar a una situación de hipotiroidismo. Esto se consigue reduciendo el transporte activo de I^- y, al disminuir la concentración I^- por debajo del umbral inhibidor, entonces se alcanza el equilibrio necesario para volver a la situación en la que secreta la misma cantidad de hormona que antes del bloqueo.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las hormonas tiroideas realizan su acción sobre numerosos tejidos por medio de diferentes mecanismos; algunos están relacionados con el transporte de aminoácidos y electrolitos al interior de la célula, otros implican la síntesis y activación de enzimas y proteínas. Los principales lugares de acción hormonal son la membrana celular, las mitocondrias, los ribosomas y el núcleo. Después de actuar sobre los diferentes procesos la T4 y T3 son metabolizadas y el yodo liberado es reutilizado.

Las hormonas tiroideas entran en la célula diana por transporte facilitado u otros mecanismos no conocidos y allí la mayor parte de la T4 es desyodada para transformarse en T3. Las hormonas pasan al núcleo, donde la T3 se une a un receptor nuclear con mucha mayor afinidad que la T4, siendo la T3i insignificante. El receptor nuclear es una proteína acídica, no histona, cuya localización en el núcleo no depende de la presencia de la hormona, la cual tiene un peso molecular de 50.000 Da aproximadamente. Aunque se ha detectado la presencia de los componentes (uno más abundante, de 47.000 Da, y otro menos abundante, de 57.000 Da) lo que no está claro es que sean dos formas diferentes con la implicación de genes distintos, o que la forma de 47.000 Da provenga de la forma más pesada y menos abundante. El complejo hormona-receptor interacciona con el ADN para estimular o inhibir la transcripción del ARN mensajero, que dará lugar a un aumento o disminución de la síntesis proteica específica en los distintos tejidos (figura 56.8).

La acción de las hormonas tiroideas parece ser que está mediada por varios mecanismos, implicando diferentes tipos de receptores que darían lugar a respuestas distintas dependiendo de las características celulares. La respuesta de los tejidos a la T3 está relacionada con la capacidad de los receptores nucleares y con el grado de ocupación de estos: en condiciones normales la mitad de los sitios disponibles son ocupados por la T3 (esta hormona

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

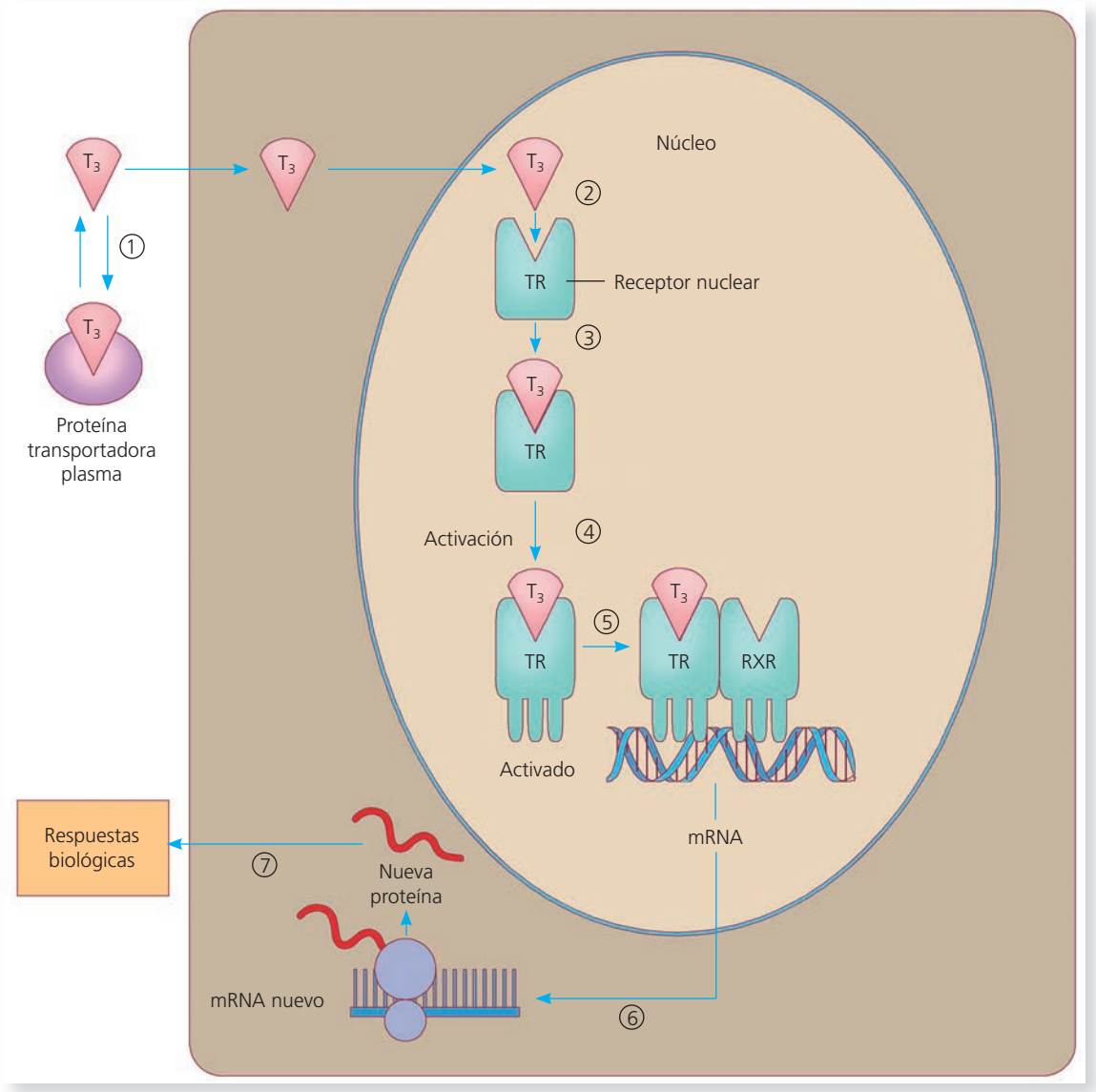


Figura 56.8 Mecanismo de acción de la T3.

también puede regular sus propios receptores inhibiendo sus síntesis). Los efectos de la T3 necesitan un periodo de 12-48 horas para ser evidentes, ya que el mecanismo de acción de esta hormona se produce a través de la maquinaria genética de la célula mediante procesos de transcripción y, así, son necesarias varias semanas antes de corregir los efectos de un estado de hipofunción glandular.

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En homeotermos, las hormonas tiroideas aumentan la producción de energía y el consumo de oxígeno en la mayoría de los tejidos, aunque existen excepciones como la retina, bazo, testículos, encéfalo y pulmones. En los mamíferos que hibernan, la glándula es inactiva en invierno; en cambio, alcanza su máxima actividad en primavera, cuando los animales terminan su periodo de hibernación. El aumento del consumo de oxígeno y del metabolismo basal es uno de los principales efectos de las hormonas tiroideas, aunque todavía no se ha establecido un mecanismo intracelular único para explicar este efecto.

La T3 estimula la actividad de la ATPasa dependiente, enzima responsable del transporte de cationes a través de la membrana. Al producirse un gran consumo de ATP se originan grandes cantidades de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ADP. Este ADP extra podría ser el inductor a través del cual la hormona tiroidea estimulará la utilización mitocondrial de oxígeno; pero, si bien esto puede explicar cualitativamente todo el efecto de la hormona, en términos cuantitativos este consumo de oxígeno no explica la acción hormonal. Otra posibilidad sería que simultáneamente activara la glicero-fosfato-dehidrogenasa, enzima que cataliza el intercambio de equivalentes reductores entre citosol y el sistema mitocondrial de transporte de electrones; y así, se observa que las hormonas tiroideas aumentan el tamaño y el número de mitocondrias en la mayoría de las células.

La termogénesis aumenta o disminuye de forma relacionada con el consumo de oxígeno. A su vez, los aumentos o descensos de la temperatura corporal siguen un camino paralelo a las oscilaciones en los efectos de las hormonas tiroideas, aunque existen mecanismos compensadores para moderar estos cambios como son el flujo sanguíneo, la ventilación pulmonar y la sudoración, los cuales son mediados por las hormonas tiroideas.

Los efectos de las hormonas tiroideas se reflejan en el aporte de oxígeno a los tejidos: efectivamente, estas hormonas aumentan la ventilación pulmonar en reposo para mantener la PO2 normal con una mayor utilización de oxígeno; lo mismo con la PCO2, ya que esta debe mantenerse normal con la producción de mayores cantidades de CO_2. Además, incrementa la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre, aumentando la masa de hematíes por acción indirecta a través de la eritropoyetina. Todo esto implica un mayor flujo de sangre a los tejidos y así las hormonas tiroideas aumentan el gasto cardíaco para asegurar el aporte de oxígeno suficiente; también aumenta la frecuencia y el volumen sistólico en reposo, potenciándose la fuerza y la velocidad de contracción, aunque en estos efectos existe una implicación clara de la estimulación adrenérgica. La participación de las hormonas tiroideas estaría en aumentar la captación de Ca^{++} y la actividad de adenilato ciclasa en el miocardio. La resistencia vascular periférica desciende por dilatación de los vasos como consecuencia del incremento metabólico tisular; esta vasodilatación tiene especial interés en los lechos vasculares de la piel como medio de eliminación de calor.

El consumo de oxígeno está relacionado con el aporte de sustrato para la oxidación. Así, las hormonas tiroideas estimulan los procesos digestivos, como son la secreción de líquidos y enzimas para favorecer una mejor digestión y absorción en la barrera intestinal. Las acciones metabólicas de estas hormonas se relacionan con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Además, potencian la acción de otras hormonas implicadas en estos procesos. Intervienen, por tanto, en la gluconeogénesis, aunque la glucólisis y la glucogenólisis también pueden ser estimuladas. Asimismo, intervienen en la movilización de lípidos y la lipolisis (aumentan la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, para más tarde favorecer su oxidación en los tejidos). Simultáneamente, la concentración en el caso del colesterol y otras sustancias lipídicas disminuye en la sangre; en el caso del colesterol, la razón está en su conversión en ácidos biliares. Finalmente, regulan la secreción biliar y en el caso del metabolismo proteico la proteólisis del conjunto de las proteínas lábiles, así como la síntesis de proteínas.

Los procesos anabólico y catabólico se suceden por acción de las hormonas, dependiendo de la concentración de estas: en general, concentraciones bajas tienen efectos biosintéticos y con altas concentraciones predominan las acciones degenerativas y catabólicas. Uno de los efectos importantes de las hormonas tiroideas se refleja en el crecimiento y desarrollo del individuo. La acción de la T3 sobre crecimiento lineal, desarrollo y maduración ósea se realiza por un efecto directo sobre los condrocitos en la lámina epifisaria del hueso; también se potencia este efecto por estimulación de la hormona del crecimiento y, aunque esta acción se produce después del nacimiento, en el periodo fetal la T3 es fundamental en la maduración de los centros de crecimiento óseo. El músculo esquelético también está influido por las hormonas tiroideas, y ligeros aumentos de estas incrementan el vigor muscular.

El desarrollo del sistema nervioso está bajo la influencia de las hormonas tiroideas; así, un déficit de estas en el periodo fetal dificulta su desarrollo produciendo daños irreversibles en el nuevo ser. Las hormonas tiroideas potencian la capacidad de respuesta a muy variados estímulos en el animal, así como la velocidad y amplitud de los reflejos. Los efectos de las hormonas tiroideas contribuyen a la regulación de los procesos reproductores tanto del macho como de la hembra: situaciones de hipotiroidismo retardan el desarrollo sexual en los animales, pero también un exceso de hormonas tiroideas debilita las funciones reproductoras el mecanismo (parece que está relacionado con alteraciones en el metabolismo de las hormonas esteroides).

La gran amplitud de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas nos permite establecer que son necesarias para la vida en los mamíferos y que influyen sobre diferentes procesos en un mismo tipo celular, aunque su sensibilidad es distinta dependiendo del tejido donde desarrolla su acción o la situación fisiológica del individuo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

DISFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

El hipotiroidismo produce una menor secreción de hormonas. Este estado de deficiencia tiroidea produce en el animal una disminución de la termogénesis, con respuestas disminuidas al frío, observándose sequedad en la piel. El metabolismo basal también desciende, provocando un aumento de peso sin que se dé un incremento en la ingestión de alimentos; esto está relacionado con la acumulación de líquidos por exceso de mucopolisacáridos, observándose animales hinchados. La disminución de la capacidad de respuesta beta-adrenérgica produce un descenso de la frecuencia cardíaca y dificultad de movimientos con aletargamiento y somnolencia. En los animales jóvenes es claro el retraso del crecimiento, la inmadurez ósea, así como el desarrollo fisiológico del animal.

Las situaciones de hipertiroidismo provocan un aumento del metabolismo basal con descenso peso, a pesar del aumento de la ingestión de alimentos. Se produce pérdida de masa muscular con debilidad y roturas fibrilares. La mayor producción de calor estimula una mayor ingestión de agua y ventilación pulmonar. La frecuencia cardíaca está aumentada y se observa un animal tembloroso, con respuestas desproporcionadas ante numerosos estímulos.

SUSTANCIAS ANTITIROIDEAS

Los derivados de las tiocarbamidas, como por ejemplo, tiourea y propiltiouracilo, son muy activos como compuestos antitiroideos; estas sustancias producen el bloqueo de la yodación de los residuos tirosínicos y, por tanto, disminuye la síntesis de tiroxina. Esto provoca la estimulación de la secreción de TSH, lo cual se refleja en la glándula en una hiperplasia, hipertrofia y pérdida de coloide del folículo tiroideo. El propiltiouracilo no inhibe la síntesis de tiroglobulina, sin embargo, al no sintetizarse la T4 y T3 se produce una retroalimentación sobre la hipófisis anterior liberándose gran cantidad de TSH que va a producir en la glándula los efectos anteriormente citados.

Existen otros agentes bociógenos, como los tiocianatos y percloratos; su mecanismo de acción es disminuir la velocidad de atrapamiento del yoduro, por lo que inhiben la yodación, aunque son poco activos y muy tóxicos. Las sulfamidas en grandes dosis inhiben el paso de tirosina y así tiene acciones bociógenas. El tiouracilo y sus derivados han sido utilizados como anabolizantes en el periodo final de cebo de animales de abasto, para aprovechar los efectos de un hipotiroidismo reversible a las dosis normalmente utilizadas. Los efectos sobre estos animales son ganancia extra de peso por la acumulación de agua y coloración sonrosada de las canales (figura 56.9).

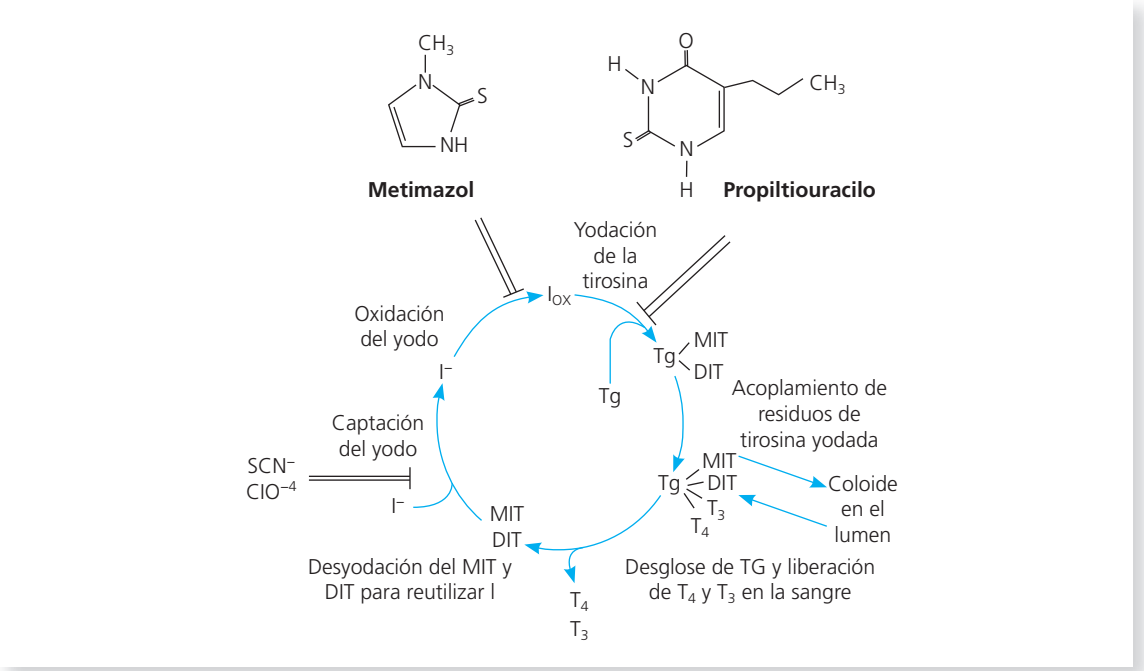


Figura 56.9 Inhibidores de la síntesis de las hormonas tiroideas y sus puntos de interferencia. Los pasos de la síntesis tiroidea y la acción inhibidora. SNC^-: tiocianato; ClO^{-4}: perclorato.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Chertien, M. "How the prohormone theory solved two important controversies in hormonal and neural peptide biosynthesis". *Front. Endocrinol*. 2013; 4, 148.
- De la Cruz Palomino, L.F. "Tiroides". En: *Fisiología veterinaria*. 1995. García Sacristán, A.; Castejón Montijano, F.; De la Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.F. y Salido Ruiz, G. (eds.). Interamericana-McGraw-Hill.
- Grasburger, H.; De Deken, X.; Mayo, O.B.; Raad, H.; Weiss, M.; Liao, X.-H. y Refetoff, S. "Mice deficient in dual oxidase maturation factors are severely hypothyroid". *Mol. Endocrinol*. 2012; 26, 481-492.
- Greco, D.S. *Cunningham Fisiología Veterinaria*. 5ª ed., 2014. Elsevier.
- Marieb, E. N. y Hoehn, K. *Human Anatomy & Physiology*. 8ª ed., 2010. Pearson Ed.
- Norman, A.W. y Henry, H.L. *Hormones*. 3ª ed., 2015. Academic Press.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. *Vertebrate Endocrinology*. 5ª ed., 2013. Academic Press.
- Piehl, S.; Hoefig, C.S.; Scanlan, T.S. y Kohrle, J. "Thyronamines-past, present and future". *Endocr. Rev.* 2011; 32, 64-80.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 57

Hormonas reguladoras de calcio y fósforo

Mercedes Rodríguez Vieytes

Contenidos:

- **Importancia del calcio y del fósforo.**
- **Interrelaciones del calcio y fosfato.**
- **Resorción y formación de hueso en mamíferos.**
- **Homeostasis de calcio y fosfato.**
- **Regulación endocrina de la homeostasis del calcio y fosfato en mamíferos.**
- **Glándulas paratiroideas y PTH.**
- **Hormona paratiroidea: secreción, mecanismo de acción y acciones fisiológicas, efectos de la paratiroidectomía.**
- **Péptido relacionado con la hormona paratiroidea.**
- **Las células C y la calcitonina. Receptor y acciones biológicas.**
- **1,25$(OH)_2$-vitamina D.**
- **Factor de crecimiento de fibroblastos 23.**
- **Acciones integradas de 1α, 25(OH)2D3, PTH, calcitonina y FGF23 en la remodelación ósea y la remodelación de calcio y fosfato.**
- **Fisiopatología: hipercalcemia e hipocalcemia.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

IMPORTANCIA DEL CALCIO Y DEL FÓSFORO

El calcio es un mineral esencial para la vida. Los niveles de calcio en los líquidos extracelulares y en el citosol de las células deben estar regulados de forma precisa para mantener las funciones normales del cuerpo. El calcio y fosfato están incluidos en la estructura de huesos, escamas y dientes, que sirven como los principales reservorios para el mantenimiento de sus concentraciones en plasma y en los líquidos intersticiales, tanto en vertebrados acuáticos como terrestres. Además de su papel en la construcción de huesos y dientes, los iones calcio son también extremadamente importantes para la regulación de un gran número de procesos celulares, entre los que destacan:

1) Los mecanismos de la contracción del músculo esquelético, cardíaco y liso. Son los responsables de la excitación y la contracción de las células musculares y son importantes en la producción de las excitaciones espontáneas en las células marcapaso cardíacas.
2) La exocitosis de los gránulos de secreción en las neuronas y las células glandulares, sirven también como segundos mensajeros en muchas células diana.
3) La activación de ciertas enzimas metabólicas que son claves en determinados procesos bioquímicos. Los iones calcio pueden también servir como cofactores para varias proteínas de coagulación de la sangre (factores VII, IX y X).

En el ambiente acuático, los peces tienen un acceso adecuado al calcio externo y han desarrollado mecanismos para prevenir una entrada excesiva de calcio de su entorno. Por el contrario, los vertebrados terrestres deben apoyarse en una dieta con calcio para el mantenimiento de un adecuado equilibrio entre los almacenes del esqueleto, la sangre y los líquidos extracelulares.

En todos los vertebrados, la concentración total de calcio en plasma está estrechamente regulada entre 8,5-10,5 mg/100 mL (1,2-1,3 mM). En el hombre, el calcio y fósforo son los elementos inorgánicos más abundantes; un hombre de 70 kg contiene alrededor de 1.000 g de calcio y 700 g de fósforo, presente como fosfato. En circunstancias normales, el calcio total en el plasma se encuentra en tres formas diferentes: un 40 % unido a proteínas circulantes, un 10 % formando complejos con iones orgánicos, tales como citrato o fosfato, y un 50 % como ión calcio (Ca^{2+} de 4,5-5,6 mg/100 mL). La primera forma constituye

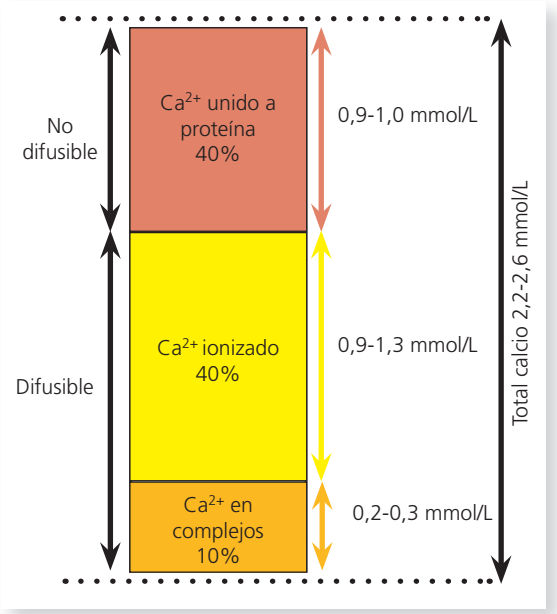


Figura 57.1 Formas del calcio en suero. Modificada de: Fialová, L. y Vejražka, M. (on line)

la fracción de calcio no difusible y las dos últimas la fracción difusible o ultrafiltrable en el glomérulo renal (figura 57.1).

Alrededor del 90 % del calcio unido a proteínas está ligado a albumina, y esta unión es sensible al pH. La acidosis aguda disminuye la unión y eleva, por lo tanto, el calcio iónico plasmático; por el contrario, la alcalosis aguda aumenta la unión y reduce el calcio libre plasmático. El calcio iónico libre que está en la sangre es esencial para muchos procesos de la vida, debido a que se puede intercambiar fácilmente con otros líquidos extracelulares y células. Por lo tanto, es la concentración de ión calcio en plasma la que está regulada por los mecanismos homeostáticos.

El fosfato, igual que el calcio, es un componente esencial de los huesos y los dientes. Aproximadamente el 80 % del fosfato total del organismo está secuestrado en el esqueleto, como la sal de fosfato de calcio hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Además, muchas moléculas esenciales contienen fosfato, incluyendo fosfolípidos estructurales en membranas celulares, ácidos nucleicos, nucleótidos y hexosas fosfato. Asimismo, el fosfato es indispensable para el almacenaje de energía dentro de las células en la forma de ATP o fosfato de creatina. La hidrólisis de ATP o trifosfato de guanosina (GTP) para formar adenosín monofosfato-3´,5´cíclico (cAMP) o guanosina-3´,5´-monofosfato cíclico, respectivamente, es necesario para mediar las acciones de muchas hormonas, para la transmisión nerviosa y para muchos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

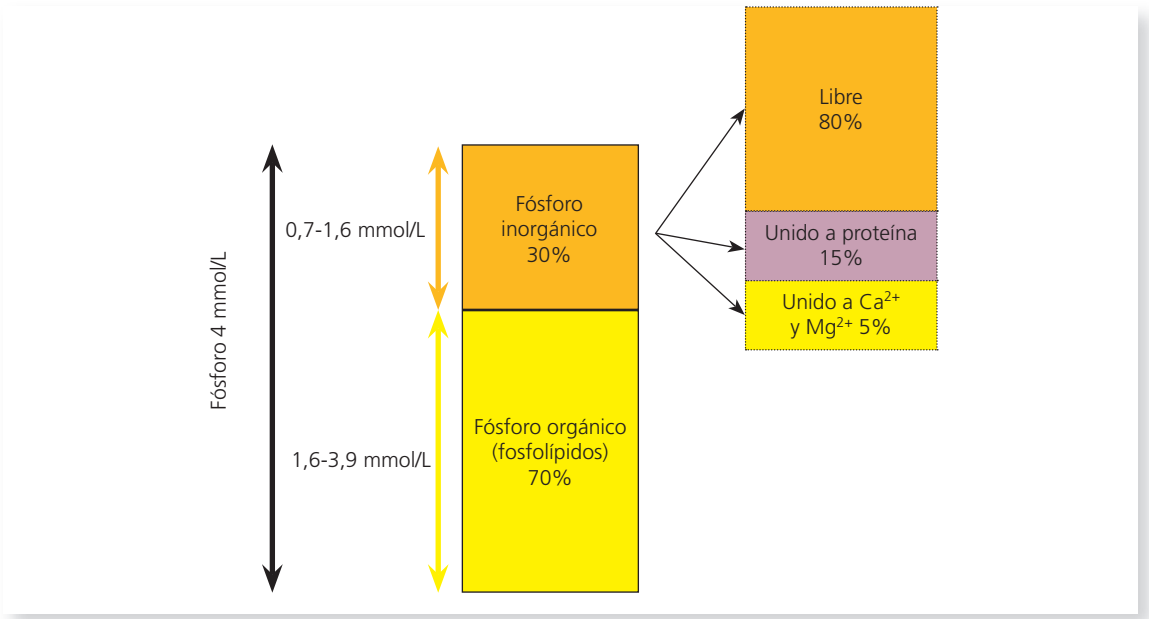


Figura 57.2 Formas del fósforo en suero. Modificada de: Fialová, L. y Vejražka, M. (on line)

otros procesos celulares. Las acciones de las cinasas de proteína determinan la presencia o ausencia de fosfato, la cual activa o inactiva moléculas clave en muchas vías bioquímicas. Aunque los iones fosfato juegan un papel menor como tampones de iones hidrógeno en la mayoría de los fluidos del organismo, ellos son el principal sistema tampón en la orina.

El fosfato inorgánico (Pi) en el plasma de mamíferos está generalmente entre 2,5-4,5 mg/100 mL (0,8-4,5 mM). La mayoría de este fosfato (alrededor del 80 %) está en la forma de HPO_4^{2-} (ion monohidrógeno fosfato), con casi el 20 % en forma de $H_2PO_4^{1-}$ (ion dihidrógeno fosfato) y solamente una traza como PO_4^{-3}(ion fosfato). La proporción relativa de estas dos especies es dependiente del pH del plasma. De ahora en adelante, a lo largo del capítulo, la fórmula química HPO_4^{2-} será utilizada para representar todos los iones fosfato.

En un plasma normal, alrededor del 90 % del fosfato inorgánico es fosfato iónico libre (filtrable) y aproximadamente un 10 % está unido a las proteínas plasmáticas. Además del fosfato inorgánico, el plasma contiene considerables cantidades de fosfato ligado a lípidos y fosfato esterificado, así que el fosfato total en plasma es en realidad de alrededor de 12,5 mg/dL (figura 57.2). Sin embargo, los valores de fosfato varían considerablemente con la dieta, la edad y el estado metabólico.

Las concentraciones plasmáticas de varias especies iónicas de fosfato no están tan estrictamente reguladas. Es raro que el fosfato se convierta en un factor limitante para un organismo, y las alteraciones normales de fosfato en mamíferos son habitualmente el resultado de niveles excesivos de fosfato.

Las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato son mantenidas dentro de un estrecho rango por un mecanismo de control hormonal endógeno. Este capítulo se centrará en cuatro hormonas: hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina (CT), la 1α,25 $(OH)_2$-vitamina D_3 [1α,25$(OH)_2D_3$] (una hormona esteroidea producida metabólicamente a partir de la vitamina D_3) y el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23).

INTERRELACIONES DE CALCIO (Ca^{2+}) Y FOSFATO (HPO_4^{2-})

El calcio y el fosfato están regulados de tal manera que el producto de las concentraciones de Ca^{2+} libre en plasma y HPO_4^{2-} ($[Ca^{2+}]x[HPO_4^{-2}]$) es igual a una constante llamada k. Esta constante, sin embargo, puede cambiar de acuerdo a diferentes estados fisiológicos o condiciones patológicas. Por ejemplo, k es mayor en mamíferos en crecimiento que en mamíferos adultos. Esta relación entre Ca^{2+} y HPO_4^{2-} implica que un aumento en Ca^{2+} debe ser seguido, a continuación, por la correspondiente disminución en HPO_4^{2-}. Del mismo modo, un aumento de HPO_4^{2-} debe provocar una disminución de Ca^{2+}. El valor de la K_{sp} (constante del producto de solubilidad) es ≅1x10^{-7} M. Por lo tanto, si la K_{sp} se supera, entonces la precipitación del exceso de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

calcio y fosfato podría, probablemente, tener lugar en el riñón y/o corazón y arterias. Esta calcificación de los tejidos blandos puede dañar el tejido normal por grandes depósitos de calcio amorfo o por la formación de cálculos en el riñón. Por regla general, cuando la regulación hormonal de calcio en suero es elevada, hay una caída asociada en las concentraciones de fosfato sérico, o viceversa.

Los ajustes minuto a minuto de los niveles de Ca^{2+} y HPO_4^{2-} en los líquidos extracelulares se efectúan principalmente a través de una combinación de destrucción (resorción) o formación de hueso, absorción del calcio de la dieta por el intestino delgado y excreción de fosfato en el riñón.

RESORCIÓN Y FORMACIÓN DE HUESO EN MAMÍFEROS

En los huesos y los dientes, el fosfato de calcio se produce en forma de pequeños cristales submicroscópicos, conocidos como cristales de hidroxiapatita, que se depositan sobre una matriz orgánica compuesta principalmente de fibras de colágeno. Las células conocidas como osteoblastos (células formadoras de hueso) son responsables de la formación del hueso y son dianas para la regulación del Ca^{2+} y HPO_4^{2-}. Los osteoblastos forman la **membrana osteal**, que reviste las cavidades dentro del hueso, y sintetizan la matriz del colágeno sobre la cual tiene lugar la formación de apatita. Algunos osteoblastos quedan incrustados en la matriz y se convierten en **osteocitos,** que están completamente rodeados de hueso excepto por minúsculos canales a través de los cuales los osteocitos se comunican entre sí. Los osteocitos también pueden ser importantes dianas para la regulación hormonal. Otra célula del hueso, el **osteoclasto** (destructora del hueso), es fundamentalmente la responsable de la resorción del hueso (figura 57.3). La resorción del hueso puede incluir la retirada de la matriz de colágeno y/o la solubilización de los cristales de hidroxiapatita, con la consecuente liberación de Ca^{2+} y HPO_4^{2-}, aunque normalmente tienen lugar ambos procesos.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FOSFATO

Los tres principales tejidos diana incluidos en el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fosfato en humanos y animales superiores son intestino, hueso y riñón. Es aquí donde las cuatro hormonas que regulan el calcio y fosfato, PTH (hormona paraoidea), CT (calcitonina), 1,25 $(OH)_2$ D_3 (dihidroxicolecalciferol) y FGF23 (factor 23 de crecimiento de fibroblastos) inician un conjunto de respuestas biológicas que dan como resultado el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fosfato (figura 57.4).

La homeostasis del calcio sanguíneo se mantiene por las acciones cooperativas de los huesos, dientes y el intestino, que juntos sirven como fuentes internas y externas de calcio. Los riñones previenen las pérdidas de calcio a la orina o pueden permitir la excreción del exceso de calcio. El intestino también excreta calcio. Después del nacimiento, el calcio se obtiene de la dieta, es absorbido a través del intestino delgado, depositado en huesos y dientes o excretado por la vía urinaria o a través de las heces. La excreción urinaria de calcio es directamente proporcional a sus niveles en plasma y poco calcio es excretado, a menos que los niveles de calcio plasmático excedan lo normal. El calcio depositado en el hueso sirve como un reservorio para proporcionar la concentración adecuada de Ca^{2+} en plasma para la regulación minuto a minuto de las necesidades del organismo, y durante periodos agudos o crónicos de privación alimentaria.

La hormona esteroidea 1,25 $(OH)_2$ D_3 es el principal estimulador de la absorción intestinal de Ca^{2+} y $H_2PO_4^-$. El proceso de captación de calcio está regulado de acuerdo con las necesidades del animal. En el caso de que la disponibilidad dietética de Ca^{2+} y $H_2PO_4^-$/ HPO_4^{2-} disminuya, el equilibrio se inclina a favor de un incremento en la movilización del hueso para liberar pequeñas cantidades tanto de Ca^{2+} como de fosfato, para cumplir el requisito estricto de mantener un nivel de Ca^{2+} en suero constante. Así, la concentración de Ca^{2+} puede llegar a ser elevada mediante la estimulación de la absorción de calcio intestinal, la movilización de calcio del hueso o la estimulación de la reabsorción tubular de calcio en el riñón. En cambio, el Ca^{2+} del suero se puede bajar incrementando la formación de hueso e inhibiendo la reabsorción tubular renal de Ca^{2+}. Es evidente que, en el caso de que haya un déficit dietético de calcio y/o fosfato, el hueso es el órgano central en el metabolismo del calcio y fosfato, actuando como una fuente de reemplazo para elevar las concentraciones de calcio y/o fosfato séricas.

El Instituto de Medicina de Estados Unidos (2010) recomienda una ingesta diaria media de calcio que va de 700 mg/día para niños de 1-3 años, a 1.200 mg/día para mayores de 70 años de edad. La figura 57.5 es un diagrama esquemático que ilustra el equilibrio metabólico del calcio y el fosfato, durante 24 horas, en un hombre adulto normal. El calcio y el fósforo (como fosfato) son

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

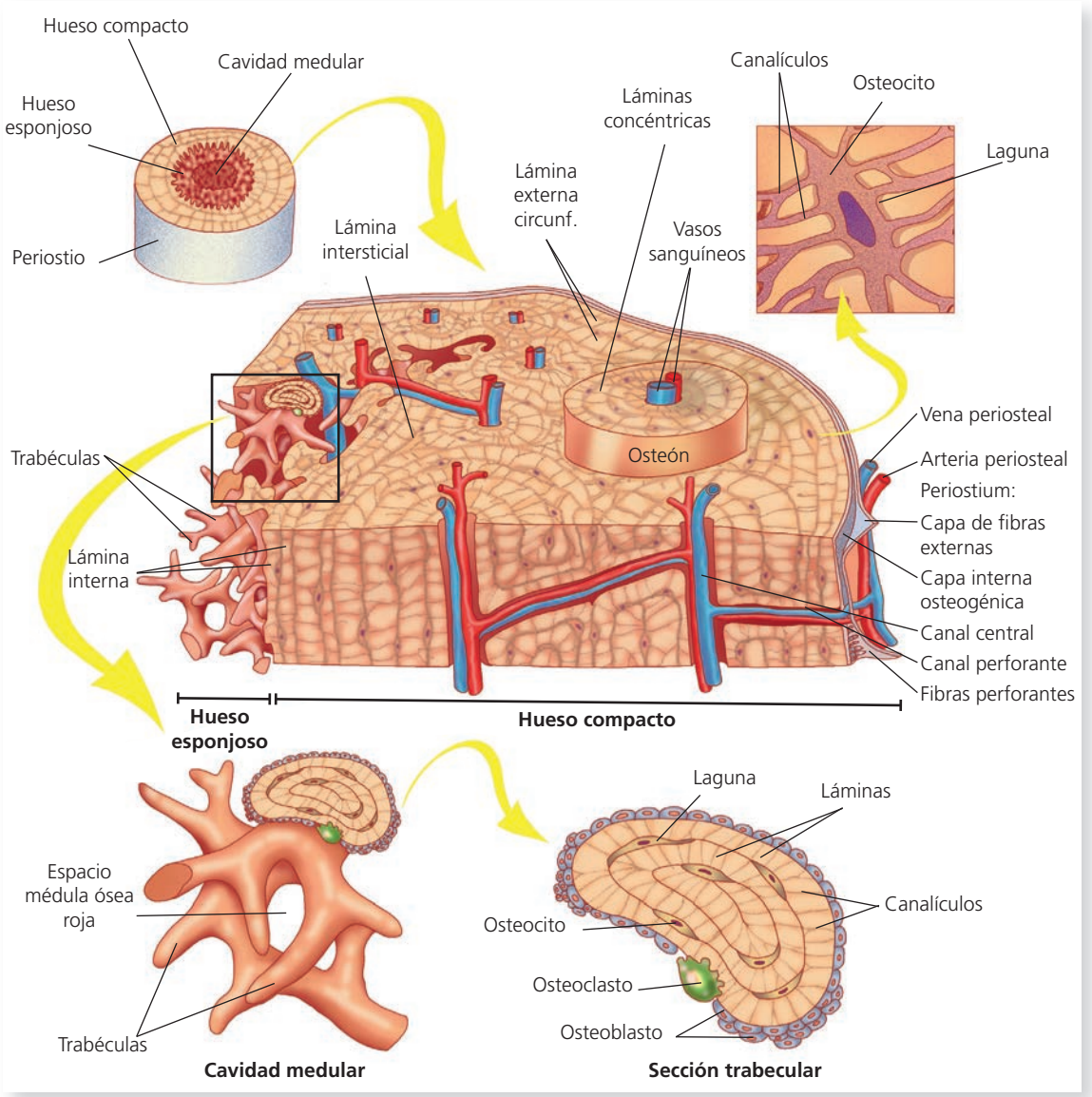


Figura 57.3 Estructura microscópica del hueso. Modificada de Tortora, G.J. y Derrickson, B.H. 14ª ed., 2013.

ambos absorbidos por el organismo a través de las regiones del duodeno y el yeyuno del intestino. Además de los ≅900 mg/día de calcio ingerido en la dieta, se añaden ≅600 mg de calcio a los contenidos intestinales que proceden de las secreciones pancreáticas e intestinales. De los ≅1.500 mg de calcio total presente en el lumen del intestino, ≅850 mg se absorben por las células epiteliales intestinales y son transportados al compartimento de la sangre, dejando los ≅650 mg restantes para ser excretados por las heces.

Después de que el Ca^{2+} recién absorbido ha entrado en el reservorio extracelular, este está en constante intercambio con el calcio ya existente, en los compartimentos extracelular e intracelular del organismo y en ciertos compartimentos del hueso y el filtrado glomerular del riñón. La totalidad del reservorio extracelular de 900 mg de Ca^{2+} se renueva aproximadamente 12 veces por día. Así el glomérulo del riñón filtra hasta ≅10.000 mg de Ca^{2+} por día, pero la reabsorción tubular renal de este ion es tan eficiente que bajo circunstancias normales solo ≅200 mg de calcio aparecen en la orina. En el caso de una hipercalcemia, la excreción urinaria de Ca^{2+} sube para compensar; sin embargo, el Ca^{2+} excretado raramente excede el valor de 400-600 mg/día. La reabsorción tubular renal de Ca^{2+} es estimulada por las acciones independientes de PTH y $1\alpha,25(OH)_2D_3$ en la nefrona distal del riñón. También, dependiendo de la temperatura ambien-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

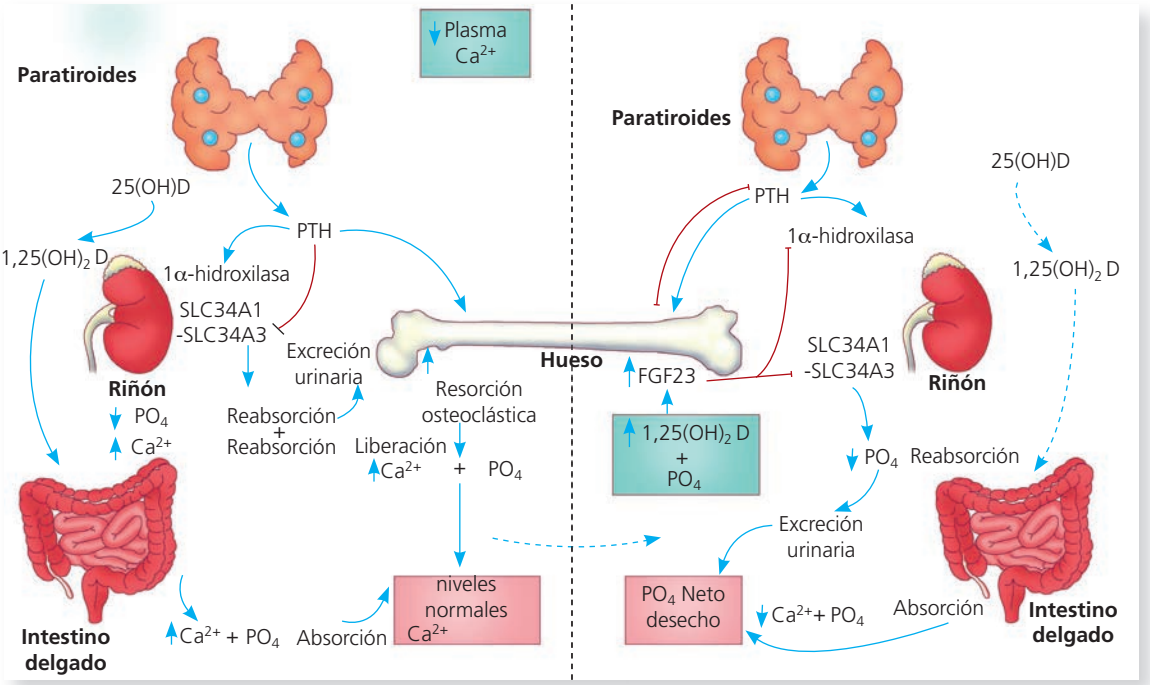


Figura 57.4 Regulación de la homeostasis de calcio y fosfato mediante PTH, vitamina D y FGF23. La glándula paratiroidea detecta cambios en los niveles de calcio en sangre mediante un receptor sensible al calcio, el cual entonces modula la secreción de PTH. Una disminución del calcio circulante estimula a la glándula paratiroidea para producir y liberar PTH. La PTH circulante actúa de manera rápida para aumentar los niveles de calcio sanguíneo, estimulando la resorción del hueso por los osteoclastos para liberar calcio y fosfato, en el túbulo. En el túbulo contorneado distal la reabsorción de calcio y excreción de fosfato por regulación a la baja de los cotransportadores sodio-fosfato SLC34A1-SLC34A3, y la producción de $1,25(OH)_2D$ por 1α-hidroxilasa en el riñón, lo cual, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato. El riñón es la principal diana fisiológica, donde la señalización de FGF23 actúa para promover la excreción de fosfato mediante la regulación a la baja de SLC34A1-SLC34A3 y la inhibición de la producción de $1,25(OH)_2D$, previniendo de este modo la absorción de fosfato mediada por vitamina D en el intestino. Los niveles séricos de FGF23 suben en respuesta a aumentos de $1,25(OH)_2D$ y fosfato en suero y, además, FGF23 inhibe la producción de PTH. Modificada de DiGirolamo, D.J. *et al.,* 2012.

te, una cantidad adicional de 50-200 mg de Ca^{2+} se puede perder por día a través de la piel vía sudor.

La dinámica del metabolismo del fosfato no es particularmente diferente de la del calcio. Bajo circunstancias normales, aproximadamente una tercera parte del fosfato de la dieta es absorbido por el intestino. La absorción de fosfato está interrelacionada de una manera compleja con la presencia de Ca^{2+} y puede ser estimulada por una dieta baja en calcio y también por la $1\alpha,25(OH)_2D_3$. El fosfato del organismo también se reparte entre tres principales depósitos: el ultrafiltrado renal, la fracción fácilmente intercambiable del hueso y los compartimentos intracelulares en los diferentes tejidos blandos.

La principal ruta de excreción de fosfato es a través del riñón. El manejo de fosfato por el riñón está determinado por la velocidad de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y, posiblemente, la secreción tubular. Como se indicó anteriormente, cada día el glomérulo renal filtra de 6.000-10.000 mg de fósforo. Una persona normal de 70 kg, con una dieta de 900 mg de fósforo, excreta aproximadamente 600 mg/día en la orina.

REGULACIÓN ENDOCRINA DE LA HOMEOSTASIS DE CALCIO Y FOSFATO EN MAMÍFEROS

Como hemos citado anteriormente, son cuatro las hormonas que regulan la homeostasis de calcio y fosfato en mamíferos (figura 57.4). La hormona paratiroidea (PTH) secretada por las glándulas paratiroideas es un factor hipercalcémico; esto es, su acción puede causar una elevación en el nivel de calcio plasmático. Su secreción está controlada principalmente por una acción directa de los niveles de calcio plasmáticos sobre las células paratiroideas. Uno de los principales lugares de acción para la PTH es el hueso, donde esta puede estimular la liberación de calcio del hueso (resorción del hueso),

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

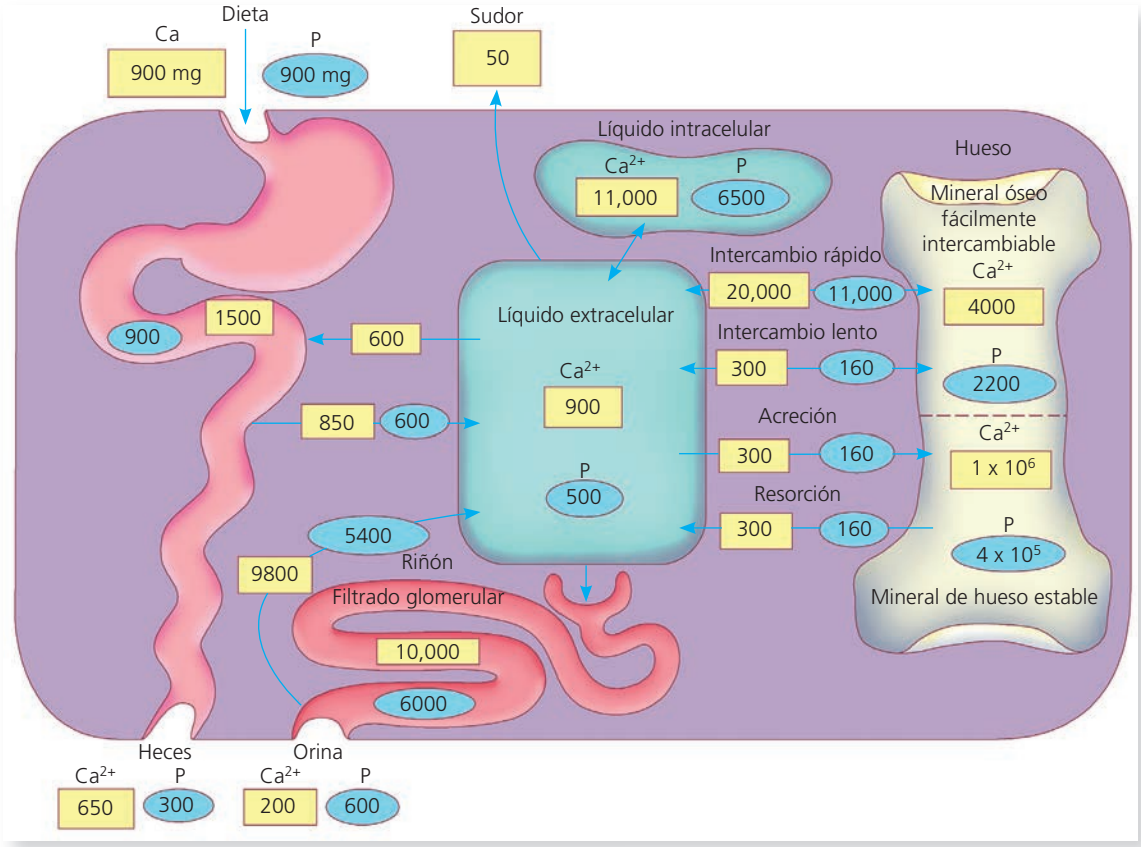


Figura 57.5 Equilibrio diario del fósforo y del calcio. Modelo esquemático del metabolismo del calcio y fósforo en un hombre adulto con una ingestión de calcio de 900 mg/día y de fósforo de 900 mg/día. Todos los valores numéricos son miligramos/día. Todas las entradas relacionadas a fosfato son calculadas como fósforo. Modificada de *Norman & Henry,* 3ª ed., 2015.

liberando tanto Ca^{2+} como HPO_4^{2-} dentro de la circulación.

La hormona paratiroidea también aumenta la reabsorción de Ca^{2+} por la nefrona, así como la secreción de HPO_4^{2-} dentro de la orina, dando como resultado una disminución en los niveles de HPO_4^{2-} en plasma y un aumento concomitante de HPO_4^{2-} en la orina. Los efectos de la PTH sobre la homeostasis del calcio están estrechamente ligados a las acciones de la segunda hormona reguladora, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHC). La absorción de calcio desde la luz del intestino es estimulada por el 1,25-DHC, el cual también regula las acciones de la PTH sobre el hueso y riñón. Además, la PTH influye en la producción de 1,25-DHC por el riñón, y el 1,25-DHC tiene también otras acciones. La calcitonina (CT) es un factor hipocalcémico secretado por las células C de la glándula tiroidea de mamíferos. La liberación de calcitonina también se relaciona principalmente con cambios en el Ca^{2+} plasmático. En 2004, se demostró que el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) era un regulador esencial de la homeostasis de fosfato.

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS Y PTH

En 1880, un anatómico sueco, Sandström, describió en el hombre y en otros animales dos glándulas situadas en la vecindad del tiroides. Las glándulas paratiroideas provienen del endodermo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas y se han identificado en todas las especies de vertebrados superiores a los peces. En muchas especies, las paratiroides, las cuales se desarrollan igual que la tiroides de los tejidos faríngeos, están incrustadas dentro de las glándulas tiroideas (por ejemplo, ratón, gato, humanos). En otros mamíferos, tales como cabras y conejos, son unas glándulas separadas, localizadas cerca de la tiroides (figura 57.6). En humanos, normalmente hay cuatro glándulas paratiroideas, que anatómicamente están localizadas sobre la superficie de cada lado de la tiroides, pesando un total de 120 mg. Algunos mamíferos tienen más de cuatro glándulas paratiroideas independientes y no es infrecuente un tejido paratiroideo secundario. La tiroidectomía puede dar como resultado la dismi-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

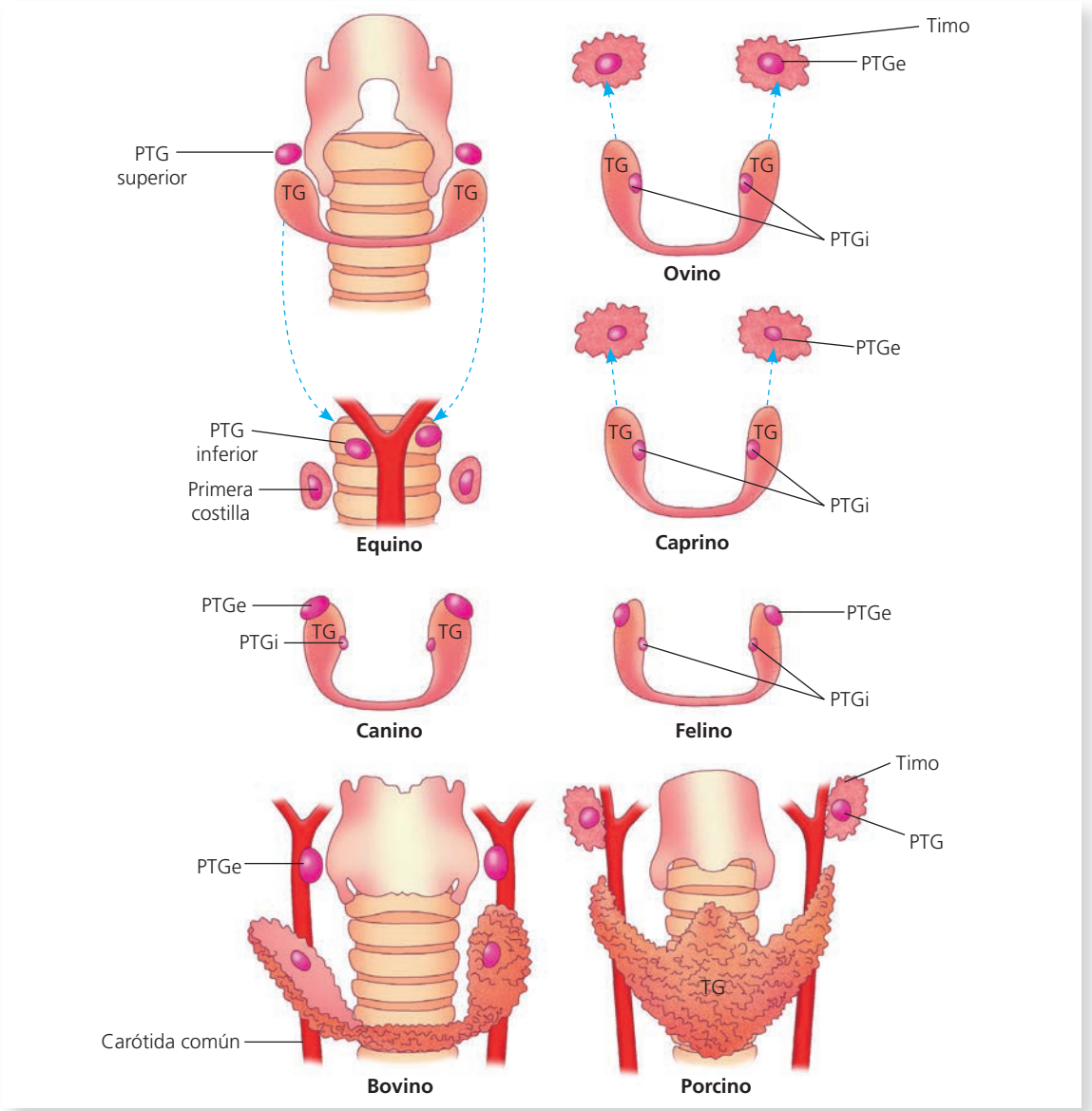


Figura 57.6 Localización anatómica de las glándulas paratiroideas en varias especies de animales domésticos. Modificada de Capen, C.C., 1985.

nución de los niveles de Ca^{2+} en algunas especies debido a la eliminación simultánea de las glándulas paratiroideas incrustadas en la tiroides.

Las dos principales clases de células epiteliales de la glándula paratiroidea son las células principales y las células oxifílicas, cuya función se desconoce. Las glándulas tiroideas provienen del desarrollo del endodermo faríngeo; sin embargo, **las células principales** de la glándula paratiroidea que secretan PTH derivan del neuroectodermo. Las células principales son cuboidales y son el tipo celular dominante, ya que representan aproximadamente el 99 % de la población celular de la glándula paratiroides en la mayoría de las especies. Las células principales son las responsables de la biosíntesis de la hormona paratiroidea (PTH). Estas células sufren una serie de cambios cíclicos, los cuales pueden ser observados histológicamente y están asociados con la síntesis, empaquetamiento y secreción de PTH, a lo que sigue una involución celular.

Las células principales presentan receptores para glucocorticoides que cuando se activan dan como resultado un aumento en la liberación de PTH. Los estrógenos pueden reducir la respuesta de las células principales a disminuciones en los niveles de calcio plasmático.

En unas pocas especies, tales como el ciervo, las glándulas paratiroides están compuestas exclu-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sivamente de células principales; sin embargo, en la mayoría de las especies un segundo tipo celular llamado célula oxifílica se encuentra normalmente presente en las glándulas paratiroideas. Las células oxifílicas son células eosinófilas ricas en mitocondrias (de ahí su nombre). Se desconoce la función de las células oxifílicas y la razón de su gran número de mitocondrias. Las células oxifílicas representan solo alrededor del 1 % de las células paratiroideas totales.

HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea (PTH) de mamíferos ha sido aislada y caracterizada en varias especies. La hormona paratiroidea (PTH) es una proteína de 84 aminoácidos (peso molecular = 9.300) que es secretada por las células principales de la glándula paratiroidea. Un fragmento de la hormona intacta, que consiste en los 34 primeros aminoácidos en la región N-terminal de la molécula, es suficiente para que el péptido pueda ejercer la totalidad de su rango de efectos biológicos característicos.

Debido a que la PTH es una proteína secretada, se biosintetiza como un precursor de mayor tamaño por la glándula paratiroidea. La síntesis de PTH tiene lugar en dos pasos y se han identificado dos especies precursoras, la hormona preproparatiroidea (PreProPTH) y la hormona proparatiroidea (ProPTH). La hormona preproparatiroidea (PreProPTH), consiste en 115 aminoácidos y se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER); esta pre-prohormona se introduce dentro de la cisterna del retículo endoplasmático rugoso, donde es convertida en segundos, después de la biosíntesis, a una forma conocida como hormona proparatiroidea (ProPTH), mediante la eliminación del residuo metionil del extremo-NH_2 y los siguientes 24 aminoácidos (residuos –30 a –7). La ProPTH se compone de 90 aminoácidos, viaja a través de la cisterna y, 20 minutos después de la síntesis, alcanza la región de Golgi donde son eliminados otros seis residuos del extremo NH_2 de la prohormona (figura 57.7). La PTH se almacena dentro de los gránulos de secreción hasta que esta es liberada a la circulación, en respuesta a una caída en la concentración de calcio en sangre.

Secreción de la PTH

La secreción de PTH se estimula en respuesta a una disminución de la concentración del calcio iónico en la sangre. Así, hay una correlación inversa entre la concentración del calcio en el suero y la

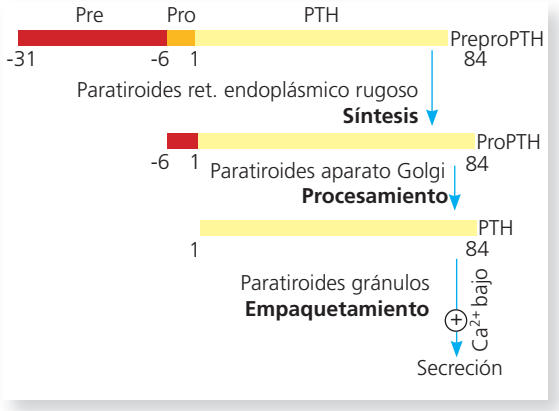


Figura 57.7 Biosíntesis de PTH.

concentración de la PTH en el rango de 4-10 mg de calcio/100 mL (figura 57.8). El control más estricto de la concentración del calcio en el suero se logra en el intervalo de 9 a 10,5 mg de Ca^{2+}/100 mL de suero, que se considera que es el rango fisiológico normal de este catión divalente.

La secreción de PTH por las células de la glándula paratiroidea está regulada mediante cambios en la estabilidad del ARNm de PTH. El CaR presente en la membrana plasmática de una célula secretora PTH puede distinguir entre hipocalcemia e hipercalcemia y enviar un segundo mensajero, apropiado para aumentar la estabilidad del ARNm de PTH (hipocalcemia) o disminuir la estabilidad del ARNm de PTH (hipercalcemia) (figura 57.9). Las células paratiroideas liberan la PTH cuando los niveles de

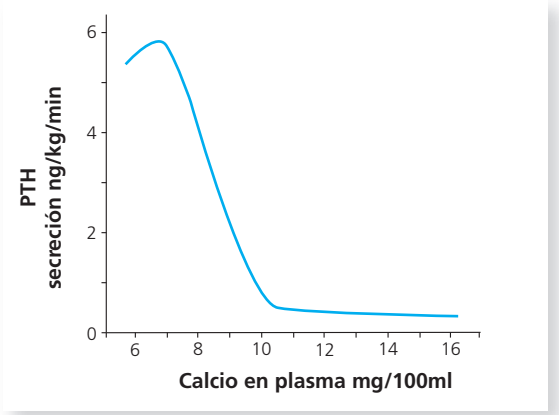


Figura 57.8 Secreción de PTH de las glándulas paratiroideas de un ternero obtenidas variando, de forma experimental, las concentraciones de calcio en plasma. Los niveles de calcio en plasma por encima de 8 mg/100 ml suprimen la secreción de PTH, mientras que concentraciones más bajas aumentan la secreción de PTH. Modificada de Norris, D.O. y Carr, J.A. 2013.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

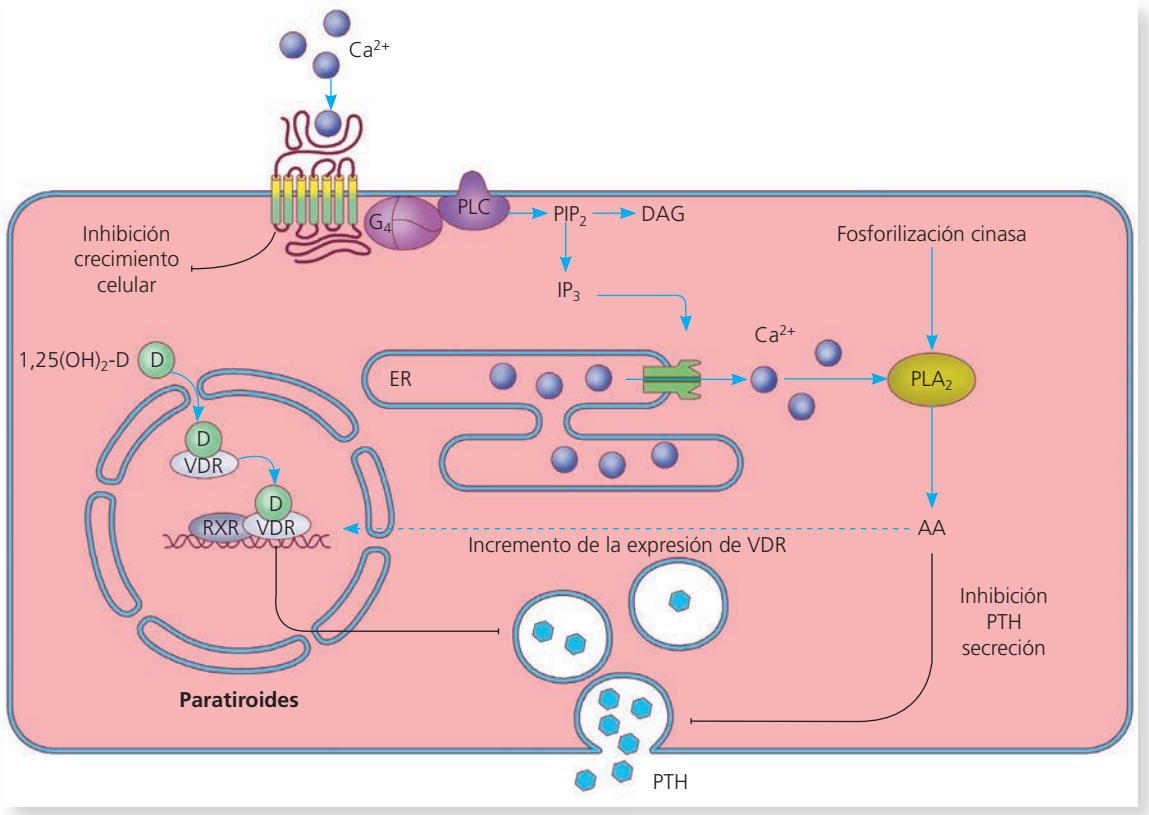


Figura 57.9 Señalización del receptor sensible al calcio (CaSR) en la glándula paratiroidea. El aumento de los niveles de calcio en suero conduce a la inhibición de la secreción de PTH. Los niveles de calcio en suero son medidos por el receptor CaSR. La activación del CaSR produce la generación de los metabolitos del ácido araquidónico (AA), los cuales inhiben la liberación de PTH y aumentan la expresión de VDR; por lo tanto, aumentan la sensibilidad de las células a la retroalimentación negativa ejercida por $1,25(OH)_2$-vitamina D. $1,25(OH)_2$-vitamina D suprime la síntesis de PTH. Además, la activación de CaSR inhibe el crecimiento de la glándula paratiroidea. Modificada de Kopic, S. y Geibel, J.P., 2013.

Ca^{2+} extracelulares e intracelulares son mínimos. Los bajos niveles de Ca^{2+} intracelular se han relacionado con la activación de la **cinasa de proteína C (PKC)**. Los niveles altos de Ca^{2+} extracelular inducen la formación de **trifosfato de inositol (IP_3),** el cual libera el calcio de los almacenes intracelulares, lo cual activa las proteasas neutras llamadas **calpaínas** y/o activa las enzimas hidrolíticas lisosomales. La degradación de la PTH intracelular se lleva a cabo mediante las acciones de estas enzimas. Además, si las calpaínas están elevadas, pueden causar regulación a la baja de la PKC y esto podría prevenir la secreción de PTH. Se ha demostrado que tanto el Ca^{2+} como la 1,25-DHC reducen la síntesis de PTH, posiblemente a través de efectos directos sobre la transcripción. Debido a que la PTH puede elevar los niveles plasmáticos tanto de Ca^{2+} como de 1,25-DHC, sus efectos sobre la liberación de PTH se pueden considerar una retroalimentación.

La vida media de la molécula de PTH intacta en el plasma de las ratas, el ganado vacuno y los humanos es de alrededor de 20 minutos.

Mecanismo de acción y acciones fisiológicas

Los principales órganos diana para las acciones de la PTH son el riñón y el hueso. Todas las principales acciones biológicas de la PTH están mediadas por su interacción con el receptor de PTH y aumentan, de forma conjunta, la concentración de Ca^{2+} en el compartimento sanguíneo. El receptor 1 de la hormona paratiroidea (PTHr1) es el principal receptor para la PTH en el hueso y el riñón. El PTHr1 es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) ligado a la producción de AMPc; en el hueso se encuentra sobre los osteoblastos, que a su vez son responsables tanto de la diferenciación de los osteoclastos como de la estimulación de sus acciones en la resorción del hueso (figura 57.10).

Las acciones biológicas más importantes de la PTH son las siguientes: a) aumentar la tasa de conversión de $25(OH)D_3$ a $1\alpha,25(OH)_2D_3$ en las células del túbulo proximal del riñón y, así, aumentar la concentración sérica de $1\alpha,25\ (OH)_2D_3$, lo cual au-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

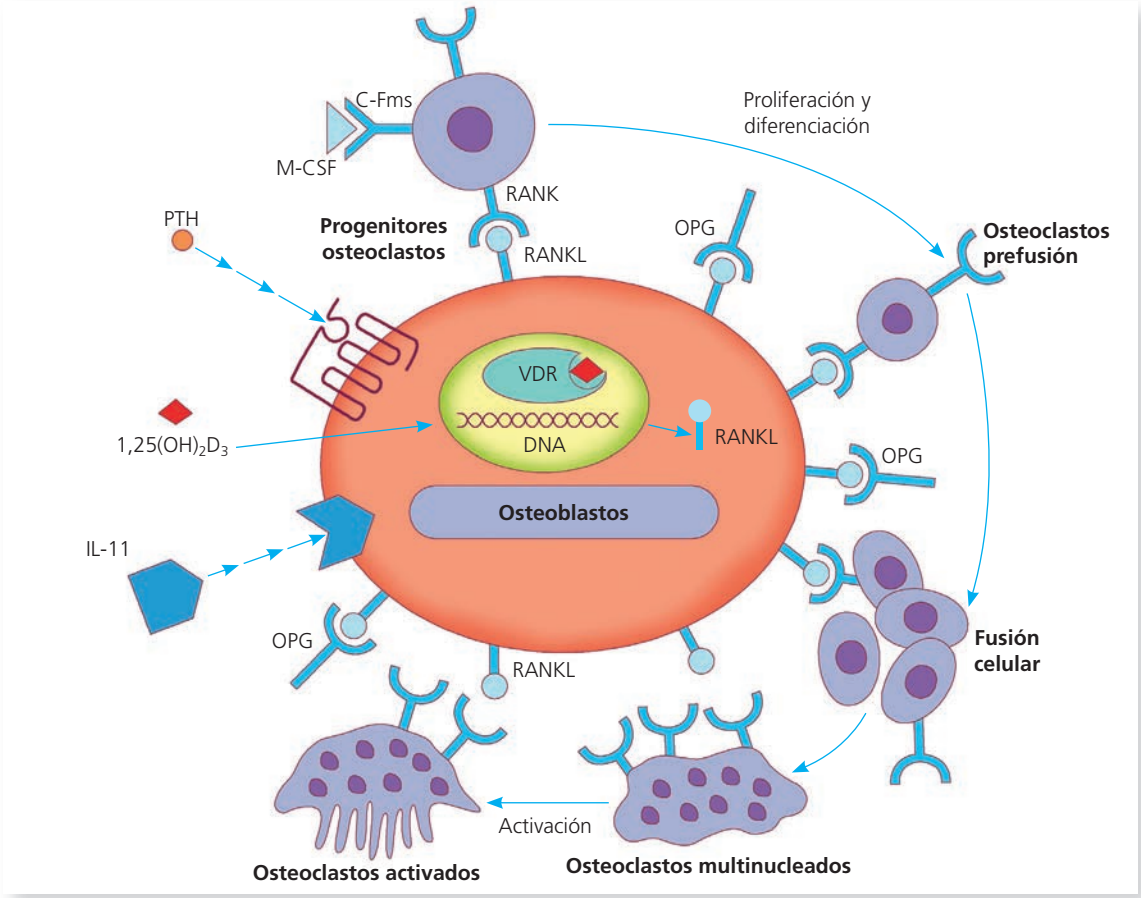


Figura 57.10 Regulación de la diferenciación de los osteoclastos y de su función por los osteoblastos. Los factores que estimulan la resorción del hueso actúan sobre los osteoblastos para inducir la expresión de RANKL como un factor asociado a la membrana. Los osteoblastos constitutivamente producen M-CSF. Los precursores de osteoclastos expresan receptores RANK y c-Fms y se diferencian en osteoclastos en la presencia de RANKL y M-CSF. Los osteblastos secretan OPG, la cual inhibe la interacción RANKL-RANK entre osteoblastos y precursores de osteoclastos. Los osteoclastos multinucleados también expresan RANK, y RANKL induce la actividad de resorción de hueso llevada a cabo por los osteoclastos mediante la interacción con RANK. Modificado de Norman & Henry, 3ª ed., 2015.

mentará la absorción intestinal de Ca^{2+}; b) aumentar la concentración de Ca^{2+} en plasma, a través de la estimulación de la reabsorción de Ca^{2+} a partir del filtrado glomerular en el túbulo distal de la nefrona, mediante la regulación del canal de calcio TRPV5; c) aumentar el número de osteoclastos y, por lo tanto, el grado de osteólisis osteoclástica y osteólisis osteocítica en el hueso (resorción ósea y remodelación) y d) aumentar la excreción urinaria de fosfato mediante la inhibición de la reabsorción tubular renal de fosfato (figura 57.4). La fosfaturia se produce principalmente por la regulación a la baja del transportador sodio-Pi (Na-Pi) tipo IIa (NaPi-IIa), situado en la membrana apical del túbulo proximal del riñón.

Las acciones de la PTH sobre el hueso (figura 57.11) son complejas y continúan siendo un área de intensa investigación. La respuesta del hueso a la PTH es bifásica; la acción inmediata es en gran medida la movilización de mineral del hueso (es decir, una elevación de los niveles sanguíneos de calcio y de fosfato). Este efecto puede ser detectado en minutos después de la administración de la hormona. Una segunda y más lenta acción de la PTH es su efecto sobre la actividad celular ósea. Se ha demostrado que PTH aumenta el número y tamaño de los osteoclastos que producen la resorción ósea. Aunque la PTH es un agente de resorción ósea potente, receptores de PTH no se encuentran en los osteoclastos y solo están presentes en los osteoblastos. También asociado con la resorción ósea prolongada, tiene lugar un aumento de la liberación de enzimas lisosomales por los osteoclastos, de modo que hay una ruptura y solubilización de la matriz ósea. Esto tiene dos consecuencias: a) la eliminación de la matriz ósea proteolizada prepara

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

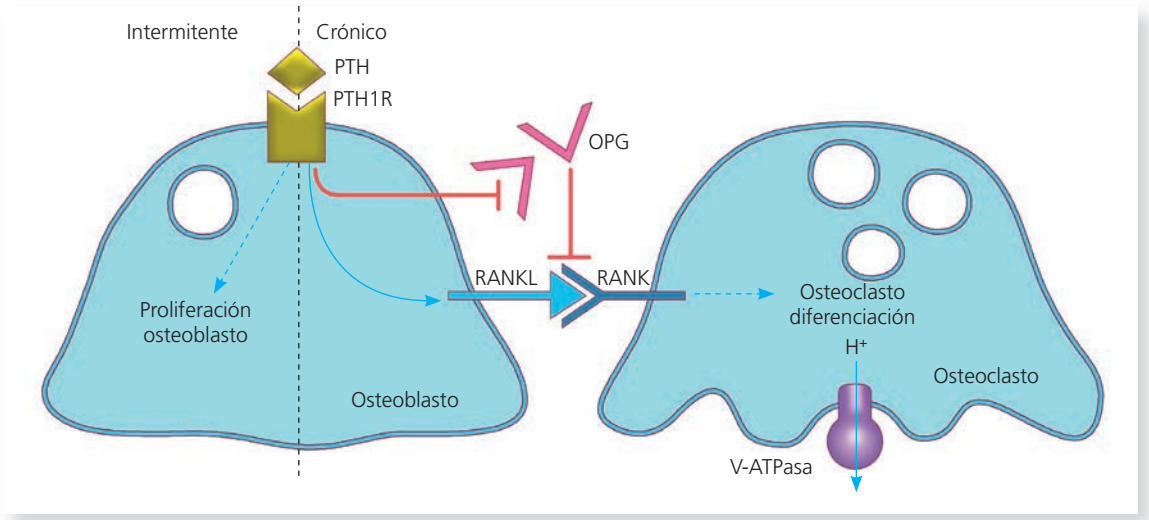


Figura 57.11 Los efectos de la PTH sobre el hueso. PTH tiene un efecto doble sobre el hueso. La exposición a la PTH de manera intermitente provoca la proliferación de osteoblasto, lo que lleva a un aumento en la masa ósea. Una exposición continua a PTH da como resultado una regulación positiva en RANKL y una concomitante supresión de OPG (OPG actúa como un receptor señuelo para RANKL e impide su interacción con RANK en los osteoclastos). Cuando se estimula la interacción RANKL-RANK se produce una proliferación de osteoclastos y aumento del recambio óseo. RANK (receptor del activador del factor nuclear kappa-B). Modificada de Kopic, S. y Geibel, J.P., 2013.

la fosa ósea/cavidad para la sustitución con nueva matriz ósea e hidroxiapatita de calcio y b) la matriz proteolizada se subdivide en pequeños péptidos que, finalmente, aumentan la concentración en sangre de la hidroxiprolina (figura 57.12). Los niveles elevados de concentraciones de hidroxiprolina en la sangre y la orina se utilizan como un marcador de la excesiva resorción ósea.

Efectos de la paratiroidectomía

En todos los casos, la paratiroidectomía produce una reducción en los niveles plasmáticos de Ca^{2+} que conduce a un detrimento en la actividad del músculo. Cuando los niveles de Ca^{2+} disminuyen, tiene lugar una hiperexcitabilidad de las neuronas motoras y del músculo esquelético, dando como resultado espasmos musculares y, en casos extremos, convulsiones violentas. Esta condición se conoce como **tetania inducida por bajada de calcio**. Si se producen contracciones prolongadas (tetania) de los músculos respiratorios, se puede producir la muerte por asfixia.

PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

Es un péptido con actividad hipercalcémica que se aisló de pacientes que presentaban hipercalcemia asociada a tumores malignos. La hipercalcemia humoral maligna se produce por la secreción tumoral de péptidos con efecto sobre el metabolismo óseo a nivel sistémico. La proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) es el principal mediador de la hipercalcemia asociada a tumores. Se trata de un péptido de tamaño medio (141 aminoácidos) que comparte una gran similitud bioquímica en su extremo N-terminal con la PTH sintetizada en la glándula paratiroides (en los primeros 13 aminoácidos). Ambas hormonas, se unen al mismo receptor en la célula osteoblástica, estimulando la actividad de la adenilato ciclasa. Se produce hipercalcemia por el aumento de la actividad osteoclástica del hueso, la reabsorción tubular de calcio y la síntesis renal de $1,25(OH)_2D_3$ que provoca un incremento de la absorción intestinal de calcio.

La PTHrP es un producto natural que se sintetiza en varios tejidos (placa de crecimiento del hueso, placenta, glándula mamaria, piel, pelo, dientes), siendo la mayoría de sus acciones y respuestas biológicas de naturaleza paracrina. La PTHrP está implicada en el transporte de Ca^{2+} asociado a la preñez y la lactancia. Durante el desarrollo fetal, la PTHrP es sintetizada por el amnion y se acumula en el líquido amniótico. La PTHrP es también un producto importante de la paratiroides fetal. La PTHrP puede modular la transferencia de Ca^{2+} a través de la unidad feto-placentaria; los fragmentos peptídicos de la PTHrP son capaces de estimular la transferencia de Ca^{2+}, a través de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

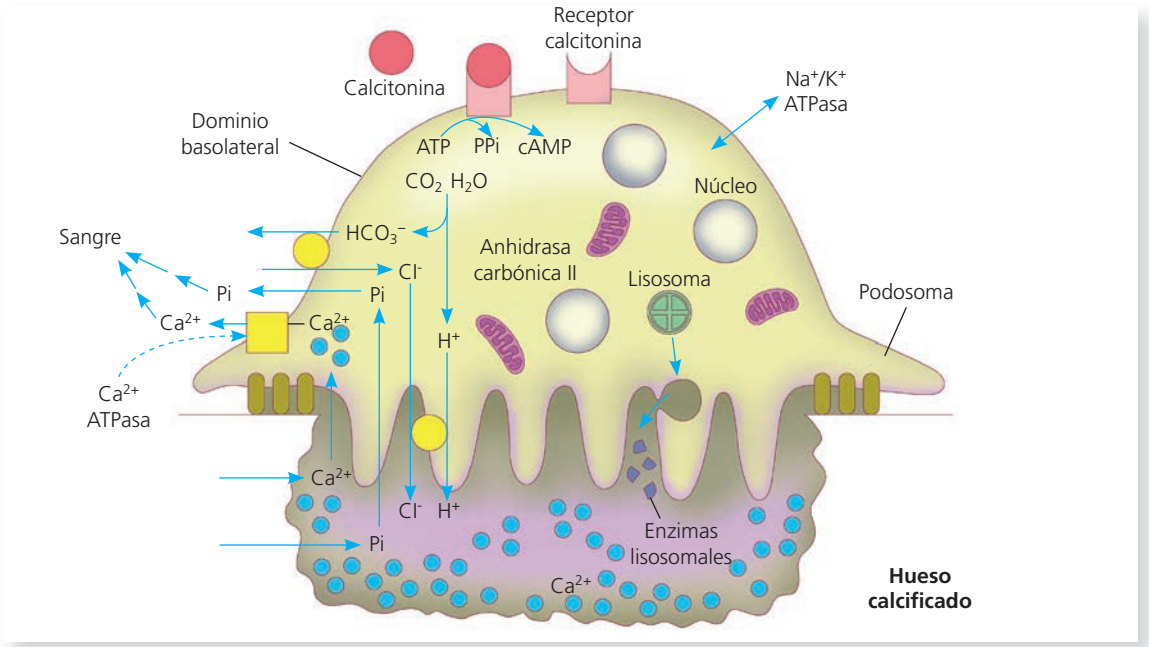


Figura 57.12 El osteoclasto. Esta célula multinucleada que destruye hueso es una diana para la calcitonina que inhibe su actividad. La interleukina-1 (IL-1) y el factor estimulante de la colonia de macrófagos (MCSF) pueden aumentar la supervivencia de los osteoclastos. La fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAPasa) se considera un marcador de la actividad de los osteoclastos. La PTH aumenta la actividad de los osteoclastos y la relación de osteoclastos a osteoblastos, pero indirectamente. Obsérvese el borde rizado de la célula adyacente al espacio de la resorción que está implicado en la resorción activa de Ca^{2+}. La producción de H^+ y la enzima lisosomal catepsina K da como resultado la disolución de la matriz ósea y la liberación de iones calcio y fosfato. Modificado de Norman & Henry, 3ª ed., 2015.

la placenta, al feto y pueden ser responsables de los niveles altos de calcio observados en los fetos cuando se comparan con el plasma materno. Hay cantidades considerables de PTHrP secretado en leche humana y bovina, lo que sugiere que este puede ser importante para mantener la homeostasis de calcio en recién nacidos. En ratones lactantes, la secreción de PTHrP a partir de la glándula mamaria da como resultado un aumento de la resorción ósea, la cual aumenta la concentración de Ca^{2+} en suero. Este aumento de Ca^{2+} da señales al receptor de calcio (CaR) de la glándula mamaria que envía entonces un segundo mensajero a las células de la glándula que se traduce en un aumento en el movimiento de Ca^{2+} a la leche y, al mismo tiempo, una regulación a la baja de la secreción de PTHrP (figura 57.13).

La PTHrP produce relajación del músculo liso del tejido vascular (efecto hipotensivo) y no vascular de la vejiga urinaria y del estómago, aunque no se ha establecido un papel fisiológico para la PTHrP en estos tejidos. Durante la preñez, la PTHrP puede ser un importante relajante del músculo liso, y esta disminuye en el útero antes del nacimiento.

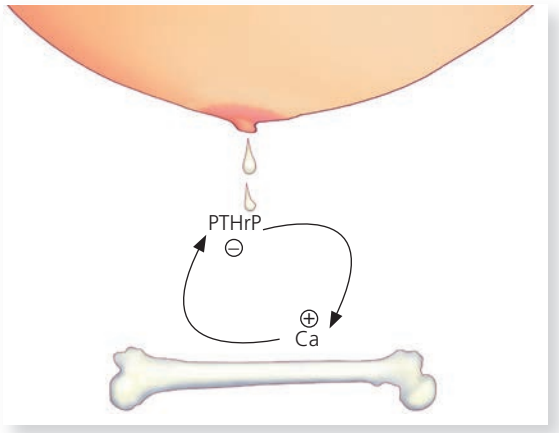


Figura 57.13 La glándula mamaria y el esqueleto comunican durante la lactación para proporcionar un suplemento estable de calcio para la producción de leche. La glándula mamaria en lactación secreta PTHrP a la circulación sistémica durante la lactación. PTHrP interacciona con el receptor 1 de PTH en las células del hueso, para aumentar la velocidad de resorción del hueso y liberar calcio de los almacenes del esqueleto. Las células epiteliales mamarias en la glándula mamaria en lactación expresan el CaSR y suprimen la producción de PTHrP en respuesta al aumento de la salida de calcio, definiendo un circuito de retroalimentación negativa clásico entre glándula mamaria y hueso.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

LAS CÉLULAS C Y LA CALCITONINA (CT)

La calcitonina (CT) es una pequeña hormona polipeptídica secretada por las células C secretoras de calcitonina, localizadas en las glándulas ultimobranquiales de vertebrados inferiores, incluyendo peces teleósteos, elasmobranquios, anuros, urodelos y aves. En la mayoría de los mamíferos, la calcitonina (CT) es secretada por las células parafoliculares o células C, las cuales están localizadas en las glándulas tiroideas de los animales superiores; sin embargo, el origen real de estas células no está claro. El origen que se acepta de forma más general es el propuesto por Godwin, en el que estas células se originan en el cuerpo ultimobranquial que se desarrolla de la sexta bolsa faríngea (endodermo). Estas células ultimobranquiales se incorporan al interior de la glándula tiroidea de mamíferos, tal como lo hacen habitualmente las paratiroides.

El precursor, la procalcitonina, está formada por 136 aminoácidos. Se han determinado las secuencias de aminoácidos de nueve calcitoninas; estas incluyen cinco especies de mamíferos (porcino, bovino, ovino, humano y rata), así como cuatro especies de no mamíferos (salmón I, II y III y la anguila). La secuencia aminoacídica para algunas moléculas de CT se muestran en la figura 55.14. Todas tienen una estructura similar que consta de un péptido de cadena única de 32 aminoácidos, con una unión disulfuro entre los residuos 1 y 7 en el extremo N-terminal y un residuo prolinamida en el extremo C-terminal. Los niveles circulantes de CT en humanos varían de 5 a 100 pg/mL. La CT tiene una vida biológica media corta (5 minutos) relacionada con la presencia de peptidasas en la sangre y el hecho de que todos los fragmentos de CT son inactivos. En comparación con las calcitoninas de mamíferos, las hormonas que no provienen de mamíferos son mucho más estables y tienen una potencia de 10-50 veces mayor.

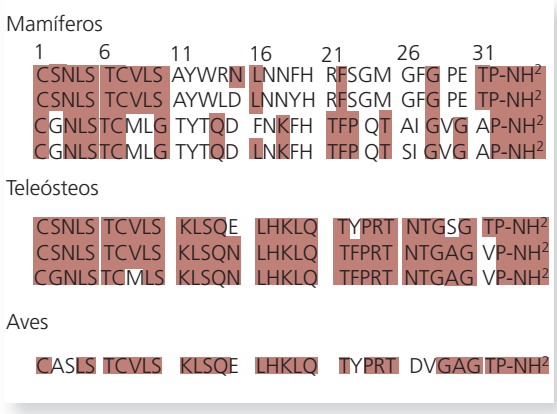


Figura 57.14 Secuencias aminoacídicas de calcitonina. La secuencia de los primeros 10 residuos es muy similar cuando se comparan teleósteos, aves y mamíferos.

Receptor y acciones biológicas de la calcitonina

La calcitonina es secretada por mamíferos, peces y aves en respuesta a una elevada concentración de calcio ionizado en suero. La tasa de secreción de calcitonina es una función directa de la concentración de calcio en plasma. La acción biológica dominante de la calcitonina es mediar una disminución de los niveles séricos de calcio. Existe alguna prueba en ratas y cerdos de que la gastrina puede funcionar como un secretagogo para la secreción de calcitonina; sin embargo, no hay datos de esta respuesta en los seres humanos. Después de la administración de calcitonina se produce hipocalcemia, acompañada normalmente de una hipofosfatemia. Además, en animales de experimentación, el nivel sanguíneo de la calcitonina es elevado durante el embarazo y la lactancia.

Se han propuesto tres funciones biológicas importantes para la calcitonina: a) la protección de los animales jóvenes o recién nacidos contra la hipercalcemia postprandial; b) el bloqueo de las acciones de PTH en la movilización de calcio y fósforo de los huesos, y c) la estimulación de la excreción urinaria de calcio y fosfato en el riñón. El efecto neto de estas tres acciones da como resultado la reducción de los niveles de calcio en suero.

Los efectos biológicos de la calcitonina se producen debido a la interacción de CT con su receptor, presente en la membrana externa de las células diana, tanto del tejido esquelético como del tejido renal y otros órganos diana. El receptor de calcitonina humana se ha clonado y secuenciado y se descubrió que pertenece a una subfamilia del grupo de los receptores de proteínas-G, en particular las Gs (estimuladoras) de la familia de la secretina. Esta subfamilia de receptores también incluye receptores acoplados a proteínas G de PTH, PTHrP, secretina y glucagón. El receptor de CT maduro consta de 490 aminoácidos. El receptor de CT activado estimula la adenilato ciclasa y la producción de AMP cíclico en muchos órganos diana, incluyendo el riñón. Sin embargo, en los osteoclastos humanos, la CT estimula la activación de la cinasa de proteína C que regula la acción conocida de la CT de inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El receptor de la CT

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se sabe que se expresa en células de riñón, osteoclastos, placenta, testículos y espermatozoides, pulmón e hipófisis.

1,25-DIHIDROXICOLECALCIFEROL (1,25-DHC)

La estructura molecular de la vitamina D_3 está estrechamente relacionada con la de los esteroides clásicos como el colesterol. Más precisamente, la vitamina D es un secosteroide, con el segundo anillo característico de la estructura de los esteroides, roto (figura 57.15A). Hay varias familias de secoesteroides de vitamina D basadas sobre las diferencias en la estructura de la cadena lateral unida al carbono 17. La familia de la vitamina D_3 derivada del colesterol tiene una cadena lateral saturada de ocho carbonos. La familia de la vitamina D_2 derivada del ergosterol, tiene una cadena lateral de 9 carbonos unida al carbono 17, con una doble unión en los carbonos 22-23 y un grupo metilo adicional sobre el C-24. El ergosterol es un componente de las membranas celulares de los hongos, que tiene la misma función que el colesterol en las células animales. Conjuntamente, la vitamina D_3 (o colecalciferol) y la vitamina D_2 (o ergocalciferol) pueden ser denominados calciferoles o simplemente vitamina D sin un subíndice 2 o 3.

El colecalciferol o vitamina D_3 se encuentra tanto en el reino animal como vegetal, pero el receptor de vitamina D (VDR) se encuentra solo en vertebrados. Este es esencial para la regulación del calcio, especialmente en vertebrados terrestres.

Regulación de la síntesis de 1,25-DHC

La vitamina D_3 se produce normalmente por exposición a la luz del sol del precursor, el 7-dehidrocolesterol, presente en la piel, en la membrana plasmática de los keratinocitos. En la piel de los vertebrados terrestres, el 7-colesterol, por acción de la luz ultravioleta, se convierte en colecalciferol, el cual ya no es por más tiempo un esteroide (figura 57.15B), de ahí viene la designación de vitamina D como la "vitamina del sol".

La penetración en la piel por la luz ultravioleta de ciertas longitudes de onda está estrechamente relacionada con el ángulo de incidencia de la luz solar (que depende de la hora del día, la estación y la latitud), la nubosidad, la polución del aire y la utilización de cremas solares. Además, los cristales de las ventanas absorben la luz ultravioleta eficazmente y se reduce la síntesis de colecalciferol. El pigmento melanina de la piel morena absorbe la luz ultravioleta y disminuye la síntesis de colecalciferol. Irónicamente, la exposición prolongada de la piel al sol aumenta la síntesis de melanina, como también causa que el colesterol se convierta fundamentalmente en esteroides inertes, como lumisterol y taquisterol, en vez de colecalciferol. La falta del pigmento melanina, como sucede en los países del Norte de Europa, puede haber servido para aumentar la penetración de la luz ultravioleta y así aumentar la síntesis de colecalciferol como una adaptación para vivir en latitudes septentrionales.

Tienen especial importancia los efectos de la latitud (disminución de la intensidad de la radiación UV-B), la pigmentación de la piel (concentración de melanina) y regulación fotoquímica, sobre la eficiencia de la conversión del 7-dehidrocolesterol presente en la piel a la previtamina D_3 epidermal. Por orden de importancia, los factores más significativos que limitan la velocidad de producción cutánea de previtamina D_3 son: 1) la regulación fotoquímica, 2) la pigmentación y 3) la latitud. En cambio, la vitamina D_2 se produce solo sintéticamente mediante la radiación ultravioleta del esterol ergosterol. El ergosterol, aunque está presente en levaduras, no se encuentra en los mamíferos y, de esta forma, la vitamina D_2 no se puede producir mediante la exposición de la piel a la luz. La vitamina D_3 se convierte en una vitamina solo cuando el animal o el hombre no tienen acceso regular a la luz del sol o a la luz ultravioleta. Bajo circunstancias fisiológicas normales, todos los mamíferos, incluyendo los seres humanos, pueden generar por medio de la fotolisis ultravioleta cantidades adecuadas de vitamina D para atender a los requisitos establecidos desde el punto de vista nutricional.

Un resumen de la vía fotoquímica incluida en la producción de la vitamina D en el hombre y los animales se presenta en la figura 57.15. En la piel, el principal producto de la irradiación ultravioleta es la previtamina D_3. La conversión de previtamina D_3 a vitamina D_3 implica una transferencia de hidrógeno intramolecular de C-19 a C-9; estas transformaciones químicas pueden ocurrir en ausencia de exposición adicional a la radiación ultravioleta.

La vitamina D_3 resultante (colecalciferol) es liberada de la piel a la sangre y se transporta entonces en el sistema circulatorio general mediante la proteína ligadora de vitamina D (DBP, de 50 kDa) al hígado, donde la enzima mitocondrial P450 25-hidroxilasa (CYP2R1) convierte el colecalciferol en 25-hidroxicolecalciferol (25-HC; calcidiol) por la adición de un grupo -OH. Después de la conversión metabólica de la vitamina D_3 en 25-hidroxivitamina D_3,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

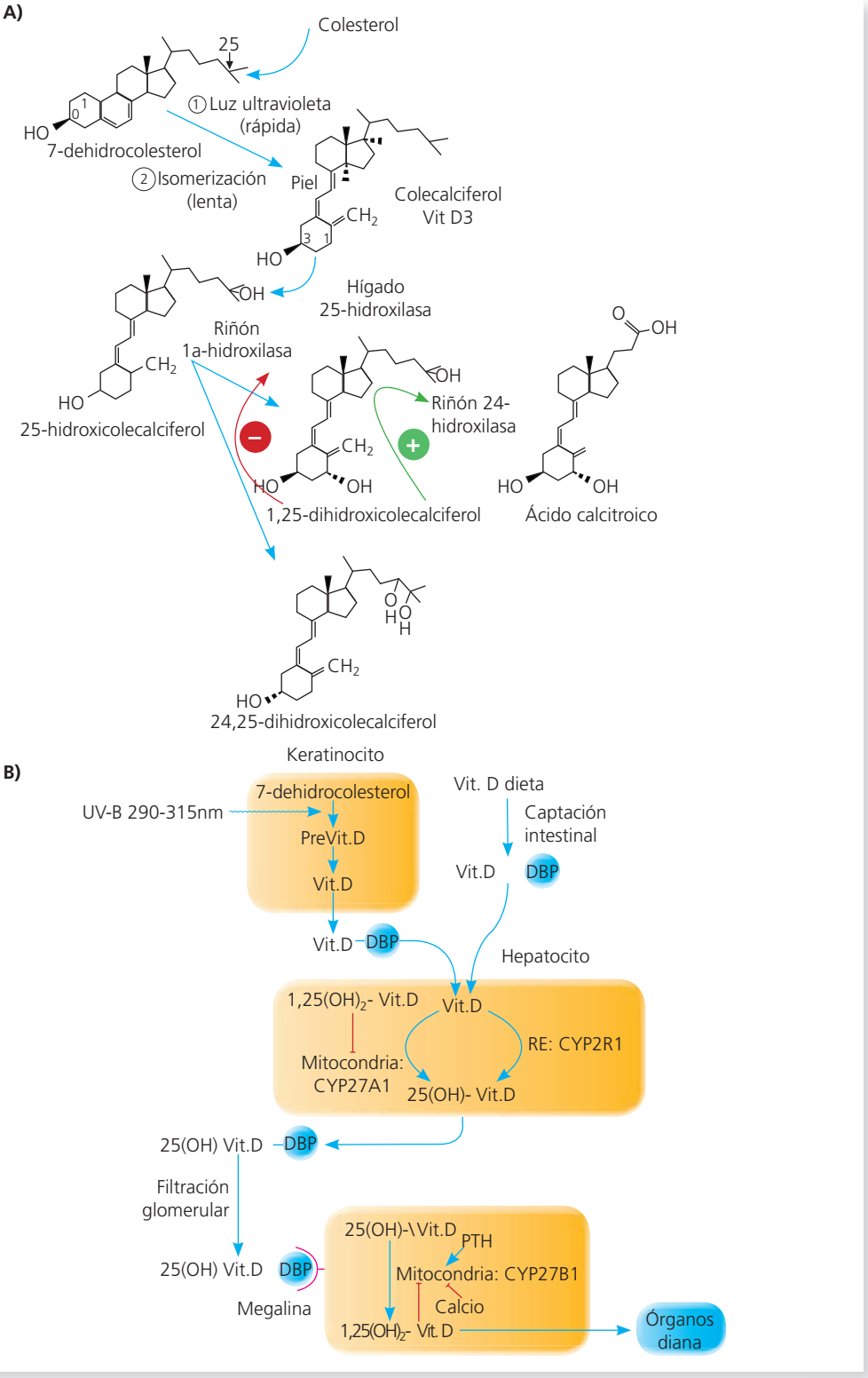


Figura 57.15 **A)** Síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHC) en vertebrados terrestres. **B)** El metabolismo de la vitamina D. La vitamina D se puede sintetizar en la piel o ser absorbida a partir de la dieta. A continuación, se transporta al hígado donde experimenta una 25-hidroxilación por una de las dos enzimas hepáticas (CYP27A1 o CYP2R1). Durante el transporte a través de la circulación, la vitamina D se une a una proteína transportadora (DBP). El complejo 25 (OH)-vitamina-D-DBP pasa el filtro glomerular y es captado del filtrado glomerular por el receptor megalina, situado en la membrana apical de las células del túbulo proximal. Aquí, 25(OH) vitamina D se convierte en el metabolito activo de la vitamina D 1,25(OH)2-vitamina D. DBP: proteína ligadora de vitamina D. Modificada de Norris, D.O. y Carr, J.A., 2013, y de Kopic, S. y Geibel, J.P., 2013.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el secosteroide 25-hidroxicolecalciferol (25-HC) vuelve a la sangre y se transporta, unido a proteínas, al riñón, donde el complejo se filtra en la nefrona. Los niveles circulantes de 25-HC medidos en humanos están entre 7 y 42 ng/mL, con una vida biológica media de alrededor de 15 días.

La forma biológicamente activa de la vitamina D_3 es el esteroide 1α25-dihidroxivitamina D_3 [1α,25$(OH)_2D_3$]. La glándula endocrina que produce la forma biológicamente activa de vitamina D_3 es el riñón. Las células en los túbulos proximales de las nefronas del riñón retiran el 25-HC del filtrado glomerular con la ayuda de la megalina, un receptor de lipoproteínas de baja densidad. Entonces esta forma circulante del secosteroide, la 25-hidroxivitamina D_3, sirve como un sustrato ya sea para la 1alfa-hidroxilasa-25(OH)D o la 24-hidroxilasa-25(OH)D. Ambas enzimas están localizadas en la fracción mitocondrial del túbulo proximal del riñón. La 1alfa-hidroxilasa está localizada en los riñones de los miembros de todas las clases de vertebrados, desde teleósteos, pasando por anfibios, reptiles y aves, hasta los mamíferos, incluidos los primates. La enzima P450 1alfa-hidroxilasa (CYP27B1) añade otro grupo –OH para producir 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHC; calcitriol) y libera este a la sangre. El nivel de 1alfa-hidroxilasa en el riñón está regulado por la PTH, que actúa a través del PTHr1. La 1alfa,25$(OH)_2D_3$ actúa como una hormona esteroidea e induce genómicamente la enzima renal 24-hidroxilasa para permitir la coproducción de 24,25 $(OH)_2D_3$. Nuevas evidencias sugieren un papel del 24,25 $(OH)_2D_3$ en la mediación del desarrollo normal del hueso. Así, la 1α,25$(OH)_2D_3$ y la 24,25 $(OH)_2D_3$ son las dos formas principales de la vitamina D_3 progenitora, que participan en las respuestas biológicas características de esta vitamina.

Mecanismo de acción y metabolismo de la vitamina D

La propia molécula de la vitamina D es biológicamente inerte, puesto que no tiene ninguna actividad intrínseca. Todas las respuestas biológicas atribuidas a la vitamina D se sabe que son debidas al metabolismo de este secosteroide en sus metabolitos hijos biológicamente activos, a saber, la hormona esteroide 1α,25 $(OH)_2D_3$ y el metabolito 24,25$(OH)_2D_3$ (figura 57.15A).

La hormona esteroide 1α,25$(OH)_2D_3$ se produce solamente de acuerdo con las estrictas señales fisiológicas dictadas por la "demanda" de calcio del organismo; de hecho, se ha sugerido un modo bimodal de la regulación. En una escala de tiempo de minutos, los cambios en el medio ambiente iónico de las mitocondrias renales, derivados de la acumulación y liberación de calcio y/o fosfato inorgánico, pueden alterar la actividad enzimática de la 25$(OH)D_3$-1α-hidroxilasa. Además, la hormona paratiroidea, en una escala de tiempo de horas, es capaz de estimular la producción de 1α,25$(OH)_2D_3$, posiblemente mediante la estimulación de la biosíntesis de la 1α-hidroxilasa. También es curioso que el 1α,25$(OH)_2D_3$ estimule la producción mitocondrial renal de 24,25$(OH)D_3$. Así, en circunstancias fisiológicas normales, ambos metabolitos dihidroxilados renales son secretados y están circulando en el plasma. También hay un bucle de retroalimentación corto de 1α,25$(OH)_2D_3$ para modular y/o reducir la secreción de PTH. La vida media de ambos, el 1α,25$(OH)_2D_3$ y el 24R,25$(OH)_2D_3$ es de 6-8 horas. Por lo tanto, el riñón es claramente una glándula endocrina, en el sentido clásico, ya que tiene la responsabilidad, de una manera regulada fisiológicamente, de producir cantidades adecuadas de la hormona esteroide, el 1α,25$(OH)_2D_3$.

El papel biológico del 24R,25$(OH)_2D_3$ es aún objeto de debate, aunque el 24R,25$(OH)_2D_3$ puede desempeñar un papel en la curación de las fracturas y hay datos preliminares de un receptor para el 24R,25$(OH)_2D_3$. La enzima que convierte la 25$(OH)D_3$ a 24R,25$(OH)_2D_3$, la hidroxilasa citocromo P450-24A1 (CYP24A1), también convierte la 1alfa,25$(OH)_2D_3$ en 1α,24R,25$(OH)_3D_3$, la cual representa la primera etapa del catabolismo de 1α,25$(OH)_2D_3$. La mayoría de las células diana para 1α,25$(OH)_2D_3$, las cuales tienen VDR, también tienen bajas concentraciones de CYP24A1; esto asegura una vida media corta para el 1α,25 $(OH)_2D_3$.

El compartimento del plasma contiene la proteína ligadora de vitamina D-(DBP), que se utiliza para transportar secosteroles de vitamina D. La DBP es similar en función a la globulina ligadora de corticoesteroides (CBG), la cual transporta los glucocorticoides y a la globulina transportadora de hormonas esteroides (SHBG), que transporta los estrógenos o andrógenos. La DBP es una glicoproteína monomérica ligeramente ácida (pH = 5,2) de 53.000 Da, que se sintetiza y secreta en el hígado; es un importante constituyente plasmático.

Puesto que la concentración plasmática total de esteroles de vitamina D solo es ≅0,2 µM, mientras que la DBP circula a 9 a 13 µM, en circunstancias normales solo una pequeña parte de los lugares de unión a esteroles en DBP están ocupados.

El modo de acción principal del 1α,25$(OH)_2D_3$ se produce por un mecanismo mediado por receptores específicos que se localizan en el citoplasma (respuestas no genómicas) y, sobre todo, en el nú-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cleo (respuestas genómicas). Los receptores de vitamina D nucleares se clasifican en el grupo de los receptores nucleares no esteroides, que se activan al llegar el ligando, están siempre en el núcleo y se diferencian de los receptores de hormonas esteroides en que los de la vitamina D están permanentemente en el núcleo, mientras que los de esteroides están en el citoplasma y se translocan al núcleo al unirse a la hormona esteroide. Los receptores de esteroides funcionan en el núcleo como homodímeros, mientras que los de la vitamina D funcionan como heterodímeros, asociados al receptor de retinoide X (RxR), dando lugar al heterodímero RxR-VDR, que induce la transcripción de varios genes. Se conoce la existencia de un receptor para el $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (VDR) en al menos 30 tejidos diferentes. La hormona esteroide $1\alpha,25(OH)_2D_3$ genera respuestas biológicas mediante la unión tanto al VDR situado en el núcleo de la célula para regular la transcripción de genes, como al VDR presente en las caveolas de la membrana plasmática, que está acoplado a la apertura rápida de canales dependientes de voltaje.

El receptor del 1alfa,$25(OH)_2D_3$ es una proteína con un peso molecular de 50.000 daltons. La distribución celular del VDR es 75 % en el núcleo, 20 % en el citosol de la célula y 3-5 % en la membrana plasmática.

Acciones de la $1\alpha,25(OH)_2D_3$ sobre el intestino, riñón y hueso

Los principales efectos biológicos de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio, mediados por $1\alpha,25(OH)_2D_3$, son los siguientes:

1) En el intestino, estimular la absorción de calcio en la dieta y, en cierta medida, fosfato.
2) En el esqueleto, promover tanto la mineralización de la matriz ósea como estimular la resorción ósea osteoclástica celular (calcio y fosfato); aumentar la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos, algunas de sus funciones en el tejido óseo también son estimuladas por el 1,25-DHC.
3) En el riñón, estimular la reabsorción fosfato en el túbulo proximal del riñón y la reabsorción de calcio en el túbulo distal, reduciendo la excreción urinaria de estos dos iones.

El $1\alpha,25(OH)_2D_3$ también tiene un efecto importante en el aumento de la secreción de la hormona fosfatúrica, FGF23 (figura 57.4).

En humanos se han encontrado niveles de 20 a 50 pg/mL de 1,25-DHC. Estos bajos niveles son debidos, fundamentalmente, a su vida biológica media de solo tres horas. El 1,25-DHC circulante entra en ciertas células de la mucosa intestinal, donde este se une a VDRs. Como se indicó anteriormente, después de la dimerización en el núcleo del VDR con el receptor X retinoide (RXR), se activan varios genes que estimulan la síntesis de proteínas especiales para la captación de calcio de los contenidos intestinales y su transporte a la sangre.

En las figuras 57.16A 57.16B se presenta un modelo esquemático que describe el proceso de la absorción intestinal de calcio y fosfato mediada por 1α, $25(OH)_2D_3$. Tanto la calbindina 9kD de mamíferos, como la calbindina 28-kDa de aves son proteínas solubles que se encuentran exclusivamente en el citoplasma de las células intestinales y renales, donde constituyen el 1-3 % de las proteínas celulares solubles. La concentración intracelular de Ca^{2+} en todas las células debe mantenerse inferior a $\approx 10^{-7}$ M (o 0,1 µM), de modo que el Ca^{2+} en estas concentraciones bajas puede funcionar como un segundo mensajero. Así, cuando el Ca^{2+} de la dieta se mueve por el borde en cepillo a través de los canales de calcio TRPV5 y TRPV6 y entra en el citoplasma de la célula, en ausencia de la proteína(s) ligadora de calcio, la concentración de Ca^{2+} intracelular podría ascender a >500 µM. Por lo tanto, la función de la calbindina es unir bien todo el Ca^{2+} que entra y llevarlo por difusión a través de la célula a la membrana basal lateral, donde el Ca^{2+} se separa de la calbindina y es bombeado por la ATPasa de Ca^{2+} (PMCA1b) de la membrana plasmática al líquido extracelular y luego al compartimiento de la sangre. Los niveles de la ATPasa de Ca^{2+} están regulados por $1\alpha,25(OH)_2D_3$, actuando a través del VDR.

Además, el 1,25-DHC induce la formación del enzima P450 24-hidroxilasa (CYP24A1), la cual es la responsable de la degradación del 1,25-DHC a su metabolito inactivo, el ácido calcitroico (figura 57.15A). La regulación a la baja de la enzima 1α-hidroxilasa también tiene lugar como una consecuencia de los niveles elevados de 1,25-DHC.

Otras acciones de 1,25-DHC

Además de su papel central en el metabolismo del calcio, el 1,25-DHC tiene otras muchas importantes acciones en vertebrados. El 1,25-DHC es importante para el desarrollo normal del sistema nervioso, y la deficiencia de 1,25-DHC ha sido relacionada con trastornos tales como el autismo, la esquizofrenia y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Además, la deficiencia en 1,25-DHC que altera la función inmune ha sido asociada con esclerosis múltiple, artritis reumatoi-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

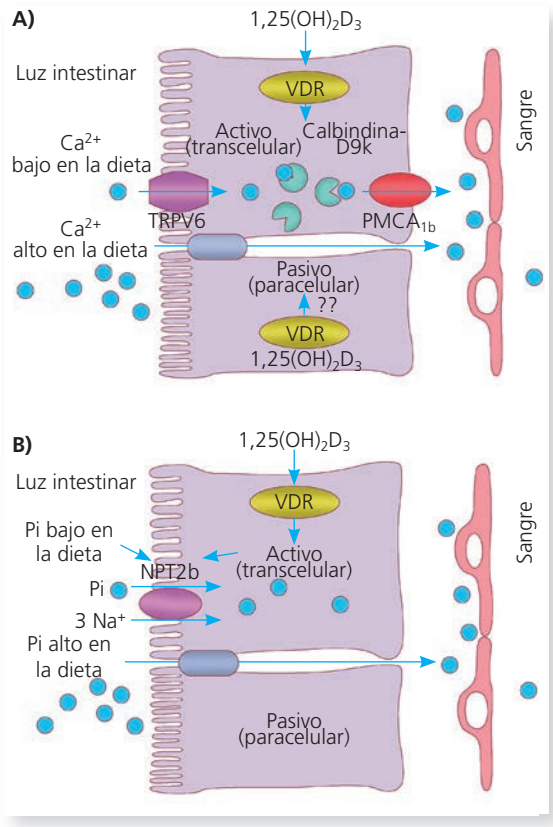


Figura 57.16 **A)** Absorción intestinal de calcio. Modelo de transporte intestinal de calcio que incluye un mecanismo activo transcelular, que transporta calcio cuando la ingestión de calcio en la dieta es normal/baja, y una vía pasiva paracelular, que funciona cuando la ingestión de calcio es alta. **B)** Absorción intestinal de fosfato. Una gran parte de la ingesta de fosfato de la dieta se considera que se transporta por una vía paracelular pasiva. La vía transcelular utiliza el NPT2b localizado en borde en cepillo de la membrana intestinal. La expresión de este transportador aumenta con la 1,25 $(OH)_2D$ y la ingesta de dietas con un bajo contenido de fosfato. Modificada de Christakos, S.; Lieben, L.; Masuyama, R. y Carmeliet, G., 2014.

de, enfermedad inflamatoria intestinal o diabetes tipo I.

Durante la preñez, la placenta también sintetiza 1,25-DHC, el cual aumenta la captación de calcio de la dieta por la madre. Esto ayuda a asegurar el suministro adecuado del calcio necesario para el crecimiento fetal. En los casos de una dieta inadecuada de calcio, las necesidades del feto se cubrirán por resorción de los almacenes de calcio maternos (huesos y dientes). Las células mamarias también pueden convertir 25(OH)-vitamina D a 1,25$(OH)_2$-vitamina D.

FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGF) 23

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 23 es una hormona que regula el fosfato. Los osteoblastos y los osteocitos son el lugar principal para la producción y secreción de FGF23. El peso molecular es de ≈31 kDa y tiene 251 aminoácidos; su secuencia de aminoácidos de los residuos 25 a 176 es muy similar a la de los otros miembros de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos.

La función principal del FGF23 es: 1) inhibir la reabsorción de fosfato en el túbulo renal, a través de mecanismos independientes de PTH, y 2) reducir los niveles circulantes de 1,25 $(OH)_2D$, disminuyendo su formación, mediada por 1α-hidroxilasa, y estimulando el catabolismo de 1,25$(OH)_2D_3$, mediado por 24-hidroxilasa. El FGF23 participa en un nuevo eje hueso-riñón que protege el organismo de un exceso de vitamina D y coordina la utilización renal del PO_4^{3-} con la mineralización/remodelación ósea. El FGF23 ayuda a determinar cuánto fosfato de la dieta es absorbido por el intestino. La 1,25$(OH)_2D_3$ y otros factores que actúan regulando la mineralización/remodelación ósea son los principales reguladores fisiológicos de la expresión de FGF23 (figura 57.4).

ACCIONES INTEGRADAS DE 1α, 25$(OH)_2D_3$, PTH, CALCITONINA Y FGF23 EN LA REMODELACIÓN ÓSEA Y LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FOSFATO

La principal alteración diaria a la homeostasis de calcio es la entrada de Ca^{2+} después de una comida. Los periodos de crecimiento rápido producen una demanda adicional de calcio en la dieta, como es el caso de la preñez y la lactación. El intestino delgado, riñón y hueso son los principales lugares donde estas hormonas reguladoras (PTH, CT, 1,25-DHC y FGF23) producen sus acciones durante momentos de exceso de calcio o deficiencia, para mantener la homeostasis de calcio (figura 57.4).

Como se ha descrito anteriormente en este capítulo, el hueso es un órgano metabólicamente activo, sufriendo durante toda la vida un recambio continuo y un proceso de remodelación, incluyendo la resorción ósea seguida por la acreción. El equilibrio entre las tasas de resorción ósea por los osteoclastos y la formación de hueso por los osteoblastos determinará, tanto a nivel local o

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

globalmente (todo el esqueleto), si existe un balance de calcio negativo, neutro o positivo. Las actividades biológicas de las células óseas están sujetas a las acciones de una multitud de hormonas, citoquinas y otros reguladores fisiológicos.

Regulación del calcio y fosfato en el hueso

La regulación minuto a minuto del Ca^{2+} del plasma, e indirectamente del HPO_4^{2-}, puede residir en la actividad de los osteocitos integrados permanentemente en la matriz del hueso. La PTH puede producir la osteolisis osteocítica (una forma de resorción de hueso) a través de una acción directa sobre los osteocitos. Este efecto puede ser dependiente sobre una interacción entre la PTH y el 1,25-DHC. Por el contrario, las principales alteraciones tales como las que tienen lugar durante el crecimiento, la preñez o la lactación, están asociadas con las interacciones de la PTH y la CT sobre los osteoclastos y los osteoblastos.

La PTH parece que estimula la actividad de los osteoclastos, y la elevación crónica de PTH se correlaciona con un aumento en el número de osteoclastos; sin embargo, estos efectos son indirectos, debido a que los osteoclastos no tienen receptores para PTH, aunque estos están bien dotados con receptores de calcitonina. De hecho, es el osteoblasto la célula diana para la PTH. Además de la PTH, la PTHrP y el 1,25-DHC también promueven la formación de osteoclastos. Teniendo en cuenta que tanto la PTH como la 1α,25(OH)2D3 estimulan la resorción ósea, es sorprendente que las células de resorción del hueso, los osteoclastos, no tengan ya sea el receptor de PTH o el receptor (VDR) 1α, 25 $(OH)_2D_3$. La diferenciación de osteoclastos está controlada por la interacción física (contacto célula a célula) entre los osteoblastos y las células progenitoras de osteoclastos. Varios reguladores paracrinos, tales como la interleukina-6 y la interleukina-11, son necesarios para la diferenciación y proliferación de los osteoclastos. El proceso de la osteoclastogénesis es complejo (figura 57.10) y está apoyado por una colaboración entre los osteoblastos con células progenitoras de osteoclastos derivados de una línea monocitos/macrófagos. Las células progenitoras de osteoclastos son estimuladas por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), generado en los osteoblastos, para iniciar la producción del receptor de la superficie celular RANK (receptor asociado a la activación del factor nuclear kappa-β). Esto es seguido por la unión de PTH a su receptor en la membrana plasmática de los osteoblastos que, en colaboración con las acciones genómicas de 1α,25$(OH)_2D_3$ en los osteoblastos, estimula la producción de RANKL, el ligando para el receptor RANK de los osteoclastos maduros. Hay que tener en cuenta que el ligando para RANK no difunde de una célula a la otra. En cambio, el ligando (RANKL) para el RANK de los osteoclastos está unido a la superficie extracelular de la membrana plasmática de los osteoblastos. Así, el mensaje de la hormona RANKL es básicamente entregado cuando las dos células (osteoblastos y osteoclastos) están muy próximas entre sí. La unión de RANKL a su RANK puede ser inhibida por la osteoprotegerina (OPG). La osteoprotegerina (OPG), también conocida como factor inhibidor de la osteoclastogénesis (OCIF), es un receptor soluble señuelo para RANKL, el cual puede inhibir la producción de los osteoclastos. El resultado neto de este proceso general es que los precursores de osteoclastos (osteoclastos prefusión y osteoclastos multinucleados) son estimuladas para fusionarse y formar osteoclastos maduros, activos y completamente funcionales.

Las enzimas lisosomales hidrolíticas (por ejemplo, la catepsina K) producidas por los osteoclastos destruyen tanto el componente mineral como la matriz orgánica del hueso y son las responsables para la resorción del hueso y la liberación de Ca^{2+} y HPO_4^{2-} al plasma (figura 57.12).

Otra hipótesis referente a la acción de la PTH sobre la resorción del hueso está enfocada sobre los efectos de la PTH sobre los osteoblastos formadores de hueso. Según esta hipótesis, los osteoblastos poseen un mecanismo de bombeo para el transporte de Ca^{2+}. La PTH, a través de PTHr1 y la consiguiente activación de la adenilato ciclasa y la formación de AMPc, aumenta el flujo de calcio al interior del osteoblasto desde la superficie del hueso y fuera del osteoblasto, por el lado de la membrana endosteal que está en contacto con la sangre. Hay evidencias que sugieren que una exposición intermitente a la PTH estimula la formación de hueso, con preferencia sobre la resorción del hueso, a través de un aumento en la actividad de los osteoblastos; mientras que la estimulación constante con PTH produce la resorción del hueso y un aumento de Ca^{2+} y HPO_4^{2-} en la sangre (figura 57.11).

Aunque la calcitonina puede influir en las funciones del osteoblasto en un grado limitado, su principal acción parece ser una inhibición directa del osteoclasto. La CT, con respecto a la movilización del calcio, se vuelve indispensable durante la preñez y la lactación. Su papel es, aparentemente, proteger el esqueleto materno de la destrucción excesiva, para alcanzar los requerimientos de calcio del feto o del neonato, dirigiendo el calcio de la dieta directamente al feto.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Regulación de la captación de calcio y fosfato en el intestino

La absorción de calcio y fosfato intestinal se lleva a cabo a través de dos mecanismos: 1) la vía de transporte paracelular, que resulta de la difusión pasiva, y 2) la vía transcelular activa. En una dieta estándar, el contenido de calcio está en el rango bajo-normal, mientras que el fosfato está presente de forma abundante. En estas condiciones de la dieta, la absorción del calcio ya requiere la contribución de la vía activa transcelular, mientras que la absorción de fosfato se produce principalmente a través del proceso pasivo (figuras 57-16 y 57.17).

La captación de calcio por las células mucosas del intestino depende de la proteína ligadora de calcio dentro de estas células, que está ligada a una ATPasa de calcio. El calcio se absorbe activamente por este complejo proteína ligadora-ATPasa en la superficie de la mucosa que está en contacto con el lumen del intestino. Una vez en la célula, el Ca^{2+} es transportado al lado opuesto (serosal) de la membrana celular, donde el Ca^{2+} difunde al líquido intersticial y luego a los capilares sanguíneos. El HPO_4^{2-} cargado negativamente sigue pasivamente el movimiento del calcio. La síntesis de las proteínas ligadoras de calcio y la ATPasa Ca^{2+}-activada es estimulada por el 1,25-DHC.

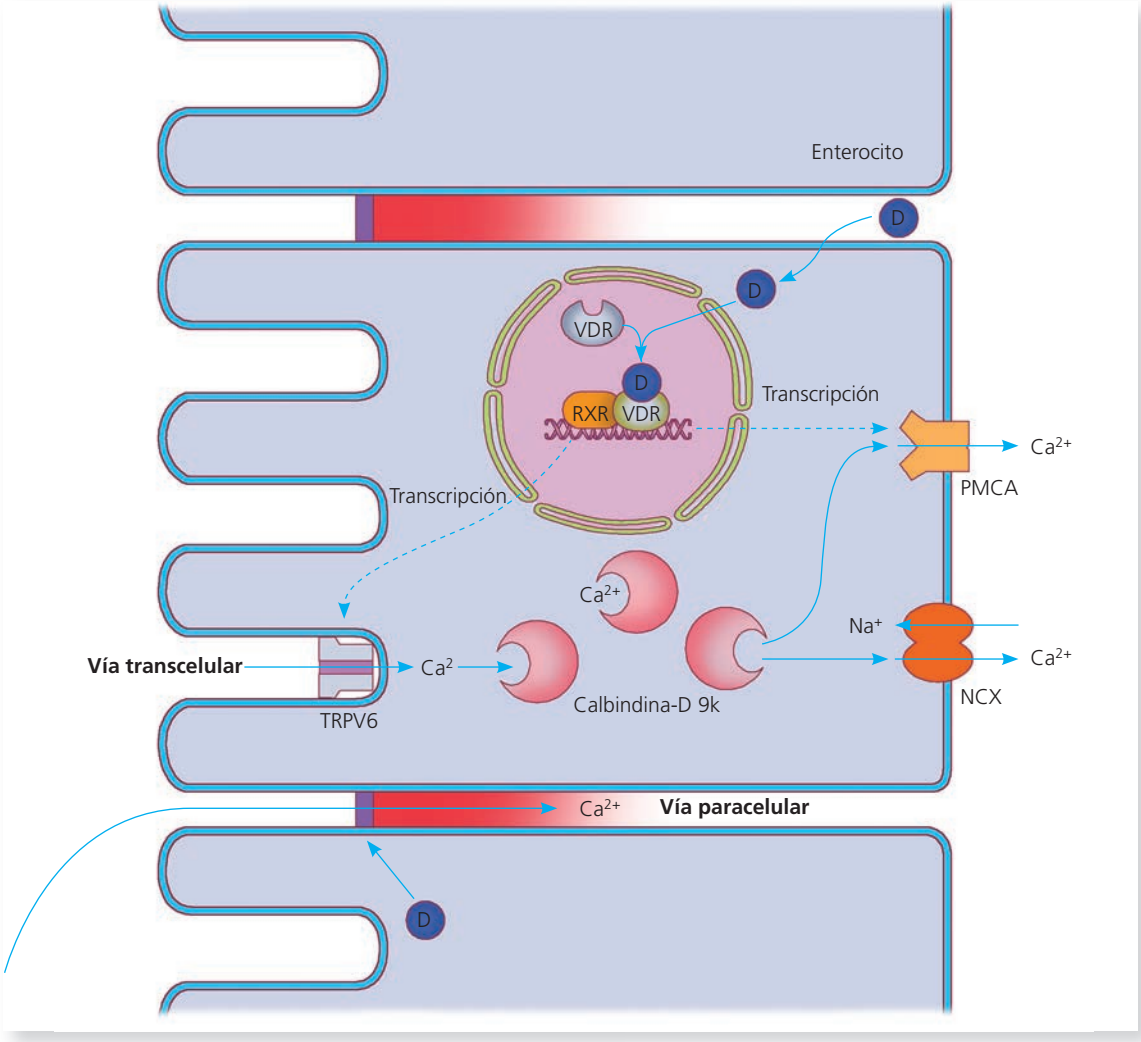


Figura 57.17 Absorción de calcio transcelular y paracelular en el intestino. La absorción intestinal transcelular del calcio depende de la entrada de calcio apical a través del TRPV6, el transporte intracelular de calcio por calbindina-D9k y la extrusión de calcio basolateral, ya sea a través de NCX o PMCA. 1,25$(OH)_2$-vitamina D regula la mayoría de estas proteínas transportadoras de iones a un nivel transcripcional. 1,25$(OH)_2$-vitamina D pasa la membrana plasmática del enterocito y se une a su receptor (VDR), que luego forma un heterodímero con RXR para iniciar la transcripción. La evidencia también sugiere que la 1,25$(OH)_2$-vitamina D regula la permeabilidad de las uniones estrechas, puertas de la absorción paracelular de calcio. Modificada de Kopic, S. y Geibel, J.P., 2013.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Además, 1,25$(OH)_2$-vitamina D puede modular la captación de calcio a través de la ruta paracelular (figura, 57.17).

Después de la entrada de los iones Ca^{2+}, la CT puede ser liberada en respuesta al aumento de calcio en el plasma, pero esta también puede ser liberada por acción de la gastrina, una hormona gastrointestinal liberada de la mucosa gástrica durante la fase temprana de la digestión de una comida. Este aumento del nivel de calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos del hueso y favorece la adición del calcio absorbido de la dieta a la matriz del hueso, que puede ser estimulada por PTH.

Regulación de calcio y fosfato en el riñón

La estimulación de la reabsorción de calcio por el riñón y la excreción aumentada de HPO_4^{2-} quizás sean las acciones fisiológicas más importantes de la PTH. La PTH también aumenta la formación enzimática de 1,25-DHC en el riñón y así puede aumentar indirectamente la absorción intestinal de calcio. Las cantidades elevadas de 1,25-DHC, mediante un mecanismo de retroalimentación, inhiben la secreción de PTH. Los estrógenos y la **prolactina (PRL)** también aumentan la formación de 1,25-DHC, y estas acciones pueden ser esenciales en mamíferos durante la fase de preñez o lactación, respectivamente, para conservar el calcio. Aunque la calcitonina antagoniza la acción de la PTH sobre la resorción del hueso, esta al parecer no influye en los procesos renales en animales normales cuando se encuentra a niveles fisiológicos.

Homeostasis de calcio-fosfato y otras hormonas

Los estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y las hormonas tiroideas tienen efectos directos e indirectos sobre la homeostasis mineral. Además, la GH tiene efectos indirectos a través de la producción de factores de crecimiento relacionados con la insulina (IGFs).

Aunque los efectos de los estrógenos y andrógenos producen el cese del crecimiento de los huesos largos en la pubertad, estas hormonas tienen también importantes efectos estimuladores sobre la actividad de los osteoblastos, especialmente en adultos. Los estrógenos no solo protegen el esqueleto de la resorción, sino que también aumentan la reabsorción de calcio por el riñón y aumentan la producción de 1,25-DHC que ayuda a la captación de calcio de la dieta. Los andrógenos, junto con los estrógenos, juegan un papel similar en machos y son responsables de la mayor masa del esqueleto de los machos. La disminución de los esteroides gonadales con la menopausia o adrenopausia tiene serias implicaciones en la homeostasis de calcio durante el envejecimiento.

Además de su capacidad para estimular la secreción de PTH, el exceso crónico de glucocorticoides, tal como ocurre durante un estrés prolongado, puede reducir la captación intestinal y la reabsorción de calcio en el riñón. Esto podría dar lugar a una pérdida significativa de calcio y a una tetania inducida por niveles bajos de calcio.

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios en la concentración de calcio en el organismo se pueden observar en enfermedades hormonales, en tipos específicos de cáncer, en enfermedades nutricionales, en la enfermedad renal y en enfermedades reproductivas. Los cambios en la concentración de calcio sanguíneo pueden producir alteraciones graves que ponen en peligro la vida del animal.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede ser tóxica para todos los tejidos del organismo, pero los principales efectos perjudiciales tienen lugar en los riñones, el sistema nervioso y el sistema cardiovascular. Las concentraciones de calcio total en suero por encima de 18 mg/dL están frecuentemente asociadas con signos graves, potencialmente mortales. La polidipsia y la poliuria son los signos más comunes de la hipercalcemia y el resultado de un deterioro de la capacidad para concentrar la orina y una estimulación directa del centro de la sed. La disminución de la excitabilidad neuromuscular puede dar lugar a signos de debilidad generalizada, depresión, espasmos musculares y convulsiones.

La mineralización de los tejidos blandos puede tener lugar cuando el producto del calcio total y fósforo excede los 70 mg/dL. La hipercalcemia, a corto plazo, puede causar alteraciones en la función del músculo y arritmias cardíacas, mientras que a largo plazo (prolongada) puede producir nefropatías debido a la deposición de calcio en los túbulos renales, la formación de piedras en la vejiga

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

(oxalato cálcico), una función gastrointestinal alterada, contractilidad anormal e hipertensión.

Hay muchas causas posibles de hipercalcemia:

a) Pseudohiperparatiroidismo (hipercalcemia humoral). Tiene lugar con ciertos tipos de cáncer (hipercalcemia asociada a procesos tumorales –por ejemplo, linfoma, leucemia, adenocarcinoma de las glándulas apocrinas anales–).
b) Hiperparatiroidismo primario. Sobreproducción de la hormona paratiroidea (PTH).
c) Hipoadrenocorticismo (cuyo mecanismo de hipercalcemia se desconoce).
d) Fallo renal agudo. Fallo renal crónico.
e) Hipercalcemia idiopática en gatos.
f) Toxicidad de la vitamina D debido, por ejemplo, a la ingestión de raticidas que contienen vitamina D.
g) Enfermedades infecciosas específicas (por ejemplo, blastomicosis).

La hipercalcemia asociada a procesos tumorales es la causa más común del aumento persistente de los niveles de calcio libre en el perro (linfosarcoma) y es una causa común en gatos (linfoma y carcinoma de las células escamosas). Varias neoplasias, la más importante el linfosarcoma de células T, han sido asociadas con una producción elevada de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrp). Aunque varias células normales producen PTHrp, los niveles altos de PTHrp en suero se deben, generalmente, a su producción por las células tumorales. Además de los tumores linfoides, el adenocarcinoma de la glándula apocrina del saco anal (en perros), los adenocarcinomas mamarios, los carcinomas de las células escamosas y otros carcinomas pueden producir esta hormona. Los niveles séricos de PTHrp están elevados y la PTH en suero está normal o baja de cara a la hipercalcemia y al fósforo sérico variable.

El hiperparatiroidismo primario es una causa poco frecuente de hipercalcemia en animales domésticos. Los tumores funcionales de la glándula paratiroidea están asociados con un exceso de liberación de PTH. La causa más común es un único adenoma en la glándula paratiroidea interna o externa. Esto da como resultado la hipercalcemia, principalmente debida a la resorción de calcio del hueso, y niveles normales a bajos de fósforo en el suero, debido a la potente acción fosfatúrica de la PTH. El diagnóstico se realiza con la hipercalcemia y los niveles de PTH, que son de normales-altos a superiores a lo normal.

La hipercalcemia secundaria al fallo renal es más común en caballos, debido a que en equinos el riñón es importante en la excreción de calcio; por lo tanto, la alteración en la excreción de calcio asociada con una absorción intestinal de calcio normal puede explicar la hipercalcemia que se observa en estos caballos. La disminución de la tasa de filtración glomerular asociada con la enfermedad renal puede dar como resultado la hipercalcemia. En la enfermedad renal se puede producir acidosis metabólica y esta puede ser la base para explicar algunos casos de hipercalcemia vistos con el fracaso renal.

En gatos, el fallo renal crónico y la hipercalcemia idiopática parecen ser las causas más comunes de hipercalcemia. A principios de la década de 1990, se describió por primera vez un síndrome en gatos jóvenes y de mediana edad que presentan hipercalcemia y el calcio libre elevado sin ninguna razón aparente.

La hipervitaminosis D produce hipercalcemia e hiperfosfatemia. La toxicidad con vitamina D se puede producir por:

a) Ingestiones elevadas en la dieta de metabolitos bioactivos de vitamina D, debido a una suplementación excesiva o errores de alimentación.
b) Ingestión de medicamentos.
c) Ingestión de plantas con vitamina D o sus precursores.
d) Neoplasias o lesiones granulomatosas que producen hormonas similares a la vitamina D o estimulan la síntesis de vitamina D.

En el caso de la enfermedad granulomatosa, particularmente la blastomicosis, los macrófagos activados en respuesta a la inflamación granulomatosa pueden desarrollar la capacidad para convertir los precursores de la vitamina D a la forma activa de la vitamina D (calcitriol), de una manera no regulada.

Los animales con hipercalcemia relacionada con la enfermedad granulomatosa tienen altas concentraciones en suero de calcio ionizado y bajos niveles de PTH.

Hipocalcemia

Es la disminución del calcio total. La hipocalcemia produce las manifestaciones clínicas más importantes del hipoparatiroidismo por el aumento de la excitabilidad del sistema nervioso central y periférico. Clásicamente, los signos neuromusculares periféricos incluyen temblores musculares, espasmos y tetania. Las convulsiones generalizadas son la manifestación predominante del sistema nervioso central.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La hipocalcemia patológica se asocia más comúnmente con las siguientes condiciones:

a) Hiperparatiroidismo renal secundario. Fracaso renal agudo/crónico.
b) Hipoparatiroidismo primario (frecuentemente secundario a cirugía o trauma en el área de la glándula).
c) Nutrición.
d) Eclampsia, hipocalcemia postparto.
e) Pancreatitis.
f) Intoxicación con etilén glicol.
g) Envenenamiento por la araña "viuda negra".

El fallo renal es probablemente la causa más frecuente de hipocalcemia. El calcio sérico varía en el fallo renal agudo y crónico, y puede estar por debajo, dentro o por encima de los límites de referencia. A pesar de que en el fallo renal los niveles de calcio son variables, tiene lugar la movilización del calcio del hueso. El fallo renal tiene consecuencias en el metabolismo del calcio y del fósforo de varias formas. En perros y gatos, el fósforo se excreta principalmente a través de los riñones. La disminución de la filtración glomerular, con el fallo de los riñones, reduce la capacidad para excretar fósforo, lo cual produce la supresión de la activación de la vitamina D. La síntesis de la vitamina D también se encuentra comprometida por la pérdida de las células epiteliales del túbulo proximal del riñón, las cuales normalmente producen esta hormona. Una consecuencia secundaria de la actividad reducida de la vitamina D es la disminución de calcio en el suero, lo cual dispara el aumento de secreción de PTH e hiperparatiroidismo secundario. La paratohormona produce la resorción del hueso con la liberación de calcio y fosfato. Por lo tanto, el fósforo del suero continúa subiendo, mientras el calcio se puede mantener dentro de los límites de referencia. El efecto neto del hiperparatiroidismo secundario renal es la osteodistrofia y una condición comúnmente llamada "mandíbula de goma".

El hipoparatiroidismo primario, trastorno metabólico caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia y PTH baja, es una inusual causa de hipocalcemia. La extirpación de las glándulas tiroideas hiperplásicas o adenomatosas en gatos hipertiroideos da a veces como resultado la eliminación accidental de las glándulas paratiroideas, necesitándose la suplementación con calcio después de la operación.

El hipoparatiroidismo primario en perros se asocia más comúnmente con la destrucción inmunomediada de las glándulas paratiroideas. Los síntomas clínicos están relacionados con alteraciones neurológicas o neuromusculares. Se pueden observar convulsiones, dolores musculares, ansiedad, hiperventilación, tetania y roces en la cara.

El hipoparatiroidismo primario en caballos es un trastorno raro, pero bien documentado. Los caballos afectados presentan signos clínicos coherentes con la hipocalcemia (ataxia, convulsiones, aleteo diafragmático sincrónico, hiperexcitabilidad, taquicardia, fasciculaciones musculares e íleo).

Los animales con una dieta deficiente en vitamina D o una disminución Ca:P pueden desarrollar una hipocalcemia severa. El nombre de esta enfermedad es raquitismo. El raquitismo es bien conocido en los animales domésticos. La mayoría de los casos en animales domésticos están causados por la deficiencia en la dieta de vitamina D o fósforo.

La patogénesis del raquitismo implica una alteración de la mineralización del cartílago fisario e epifisario durante la osificación endocondral y del osteoide recién formado. La osteomalacia está causada por un fallo en la mineralización del osteoide recién formado, pero esto aparece en adultos después del cierre de las placas de crecimiento.

Los carnívoros que son alimentados con dietas altas en carnes y órganos, que son altas en fósforo y bajas en calcio, desarrollan deficiencia de calcio. El aumento que resulta en la secreción de PTH promueve la reabsorción de calcio por los riñones, excreción de fósforo por los riñones y resorción de hueso. De forma similar, los herbívoros, particularmente los caballos, que reciben dietas altas en grano y bajas en heno, desarrollan resorción de hueso debido a la ingestión excesiva de fósforo y la falta de calcio. Los niveles de calcio y fósforo en suero normalmente se mantienen dentro de los límites de referencia, aunque el calcio puede estar dentro de lo normal bajo. Los animales son susceptibles a fracturas de hueso patológicas.

El ganado que se encuentra inapetente por alguna razón, incluyendo la enfermedad renal, frecuentemente tiene el calcio sérico bajo debido a una disminución en la ingestión de este.

La hipocalcemia postparto (fiebre de la leche) tiene lugar, normalmente en vacas lecheras, dentro de las 72 horas a partir del parto. La vaca tiene una mayor demanda de calcio, que se traduce en una fuerte hipocalcemia. Además de los bajos niveles de calcio, los niveles de fósforo y magnesio están frecuentemente bajos. La hipocalcemia estimula la producción de PTH por las glándulas paratiroideas. La hipofosfatemia puede ocurrir también debido a una excreción renal aumentada de fósforo, con la producción aumentada de PTH. Los niveles de calcio <6 mg/dL dan como resultado postración (decúbito) y niveles < 3,6 mg/dL, que pueden ser fatales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La hipocalcemia primaria se ve ocasionalmente en ganado vacuno y no está asociada necesariamente con el parto. Esta condición se puede precipitar por una dieta deficiente en heno (rica en calcio), particularmente alfalfa, y es probablemente un problema del rebaño (manada). La hipocalcemia postparto se puede ver en caballos en los pastos, normalmente dentro de los 10 días después del parto. En las ovejas, la hipocalcemia puede tener lugar en las últimas 4-6 semanas de preñez o también con algún estrés severo o enfermedad que da como resultado inapetencia. Los gatos pueden desarrollar hipocalcemia preparto 1-2 semanas antes del parto. Los perros, y ocasionalmente los gatos, pueden desarrollar hipocalcemia (eclampsia) dentro de las 2-3 semanas a partir del parto. Estos animales se presentan frecuentemente con temblores, nerviosos e hiperventilando. El calcio en suero total es normalmente < 6,5 mg/dL. La hipoglucemia puede acompañar la hipocalcemia, necesitando tratamiento con ambos, calcio y glucosa.

La hipocalcemia puede tener lugar con la pancreatitis aguda. La nefrotoxicidad ocasionada por el etilenglicol está frecuentemente asociada con hipocalcemia debido a la precipitación de cristales de oxalato cálcico en los túbulos renales.

BIBLIOGRAFÍA

- Botana, L.M. *Farmacología Veterinaria. Fundamentos y aplicaciones terapéuticas*. 2016. Panamericana.
- Capen, C.C. "Calcium-Regulating hormones and metabolic bone disease". En: *Textbook of Small Animal Orthopaedics.* 1985. Newton, C.D. y Nunamaker D.M. (eds.). International Veterinary Information Service. Ithaca, USA.
- Christakos, S.; Liebe, L.; Masuyama, R. y Carmeliet, G. "Vitamin D endocrine system and the intestine". *BoneKEy Reports.* 2014; 3:496.
- DiGirolamo, D.J. et al. "The skeleton as an endocrine organ". *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. doi:10.1028/nrrheum.2012.157
- Fialová, L. y Vejražka, M. (autores), Pláteník, J. (traductor-editor). *Calcium and phosphorus Metabolism of bone tissue.* On line en [http://ulbld.lf1.cuni.cz/file/2680/ca-p-bones1617-theory.pdf]
- Fukumoto, S. "Phosphate metabolism and vitamin D". *BoneKEy Reports*. 2014; 3: 497.
- Jackson, M.L. *Veterinary Clinical Pathology: An Introduction*. 1ª ed., 2007. Blackwell Publishing.
- Kopic, S. y Geibel, J.P. "Gastric Acid, Calcium Absorption, and Their Impact on Bone Health". *Physiol. Rev.* 2013; 93:189-268.
- Martin, A.; David, V. y Quarles, L.D. "Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways". *Physiol. Rev*. 2012; 92: 131-155.
- Norman & Henry. *Hormones*. 3ª ed., 2015. Academic Press.
- Norris, D.O. y Carr, J.A. *Vertebrate endocrinology*. 5ª ed., 2013. Academic Press.
- Sims, N.A. y Martin, T.J. "Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit". *BoneKEy Reports.* 2014; 3: 481.
- Tortora, G.J. y Derrickson, B.H. *Principles of Anatomy and Physiology.* 14ª ed., 2013. John Wiley & Sons, Inc.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 58

Hormonas gastrointestinales

José Antonio Tapia García

Contenidos:

- **Terminología y concepto: hormonas gastrointestinales y péptidos reguladores.**
- **Localización de los péptidos gastrointestinales.**
- **Síntesis de las hormonas gastrointestinales.**
- **Liberación.**
- **Principales acciones de las hormonas gastrointestinales.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Aunque la función principal del aparato gastrointestinal es digerir los alimentos y absorber los nutrientes, también interviene en otras, como la regulación metabólica a cargo de los islotes pancreáticos (cuya importancia se revela de modo radical en la diabetes) o la excreción de diversos compuestos mediante la secreción biliar. Pero además, el aparato digestivo es considerado actualmente el mayor órgano endocrino existente, aunque en vez de tener una estructura delimitada, propia de otras glándulas endocrinas (caso de tiroides o hipófisis), las células de secreción interna se presentan diseminadas a lo largo del tubo digestivo y glándulas anejas. De hecho, la endocrinología nace cuando Bayliss y Starling descubren en el perro, en 1902, la secretina (la primera hormona conocida), y se desarrolla también en torno al aparato digestivo con el descubrimiento y posterior caracterización de la gastrina (1905), la insulina (1920) y la colecistocinina (1928). Hasta hoy se han descubierto en el aparato gastrointestinal una larga lista de hormonas, neuropéptidos y factores reguladores, cuya fisiología, conocida tan solo en algunos casos, afecta no solo a la digestión, sino también a otras funciones del organismo.

TERMINOLOGÍA Y CONCEPTO: HORMONAS GASTROINTESTINALES Y PÉPTIDOS REGULADORES

Al caracterizarse las primeras hormonas (secretina, insulina, gastrina, CCK), se establecieron una serie de condiciones para que un compuesto fuese considerado como tal: a) la sustancia candidata debía ser liberada a la circulación por un estímulo fisiológico de intensidad similar a la necesaria para desencadenar la respuesta estudiada; b) la administración de la hormona, a dosis tales que alcance en sangre valores similares a los inducidos por los estímulos fisiológicos, debía imitar la respuesta a estos, y c) el bloqueo de la secreción de la hormona o de su acción sobre el órgano diana (con antagonistas o anticuerpos) tenía que reducir o suprimir la respuesta al estímulo.

Aunque secretina, CCK, gastrina y otros péptidos son, de hecho, hormonas en el sentido estricto del término (tabla 58.1), desde su descubrimiento han aparecido, tanto en el tracto gastrointestinal como en otros sistemas, una serie de compuestos o factores reguladores que no reúnen todas las características típicas de una hormona. Sin embargo, este término, que nació al estudiar la regulación digestiva, sigue utilizándose para designar a los diversos factores reguladores presentes en el sistema digestivo.

De todos modos, no hay que olvidar que el concepto clásico de hormona, claro y preciso, no puede aplicarse a otros compuestos. En primer lugar, los neuropéptidos del aparato digestivo no tienen cabida en esta definición. Presentes en las fibras nerviosas intrínsecas y extrínsecas y no en células endocrinas, desempeñan sus acciones en la cercanía de las terminaciones sinápticas que los liberan. De hecho, muchos de ellos ni siquiera son neurotransmisores y no actúan por sí mismos, sino como neuromoduladores (es decir, regulan los efectos de neurotransmisores, como el VIP, liberado con la ACh en numerosos terminales parasimpáticos). Aun así, algunos pueden ser liberados a la circulación en respuesta a ciertos estímulos fisiológicos (por ejemplo, el VIP) y otros son, además, hormonas (como la CCK). Muchos de estos transmisores están presentes también en el encéfalo y médula espinal (encefalinas, sustancia P, CCK, ghrelina, obestatina) y participan no solo en el control de procesos digestivos, sino también de otras funciones (por ejemplo, la CCK interviene en el comportamiento alimentario y maternal). De hecho, casi todas las hormonas gastrointestinales están presentes también en neuronas del sistema nervioso central y periférico.

Pero, si bien podría establecerse una cierta separación entre los neuropéptidos y las hormonas "clásicas", esto es ya bastante difícil con las denominadas hormonas locales o compuestos paracrinos o autacoides. Se trata de moléculas de carácter hormonal que, a diferencia de, por ejemplo, la insulina o la secretina, ejercen sus acciones sobre las células cercanas al punto de liberación. Esto ocurre, por ejemplo, con el péptido somatostatina en la mucosa gástrica, donde inhibe las células productoras de ácido y las productoras de gastrina, situadas en la cercanía (a veces en estrecho contacto) de las células que la elaboran y liberan. Como ocurría con los neuropéptidos, hay factores reguladores que utilizan este mecanismo de acción junto a alguno de los precedentes (figura 58.1). Así, la propia somatostatina es, además de hormona local, un neuromodulador y una hormona clásica. Otro caso de la diversidad de acciones es la CCK, que actúa como hormona sobre células digestivas y musculares del aparato gastrointestinal, pero también sobre neuronas intestinales.

Tras lo dicho hasta aquí, puede apreciarse que el aparato digestivo contiene compuestos reguladores numerosos y diversos, que regulan distintas funciones del organismo mediante varios mecanismos de acción. Realmente el término hormona resulta con frecuencia demasiado rígido y limitado

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

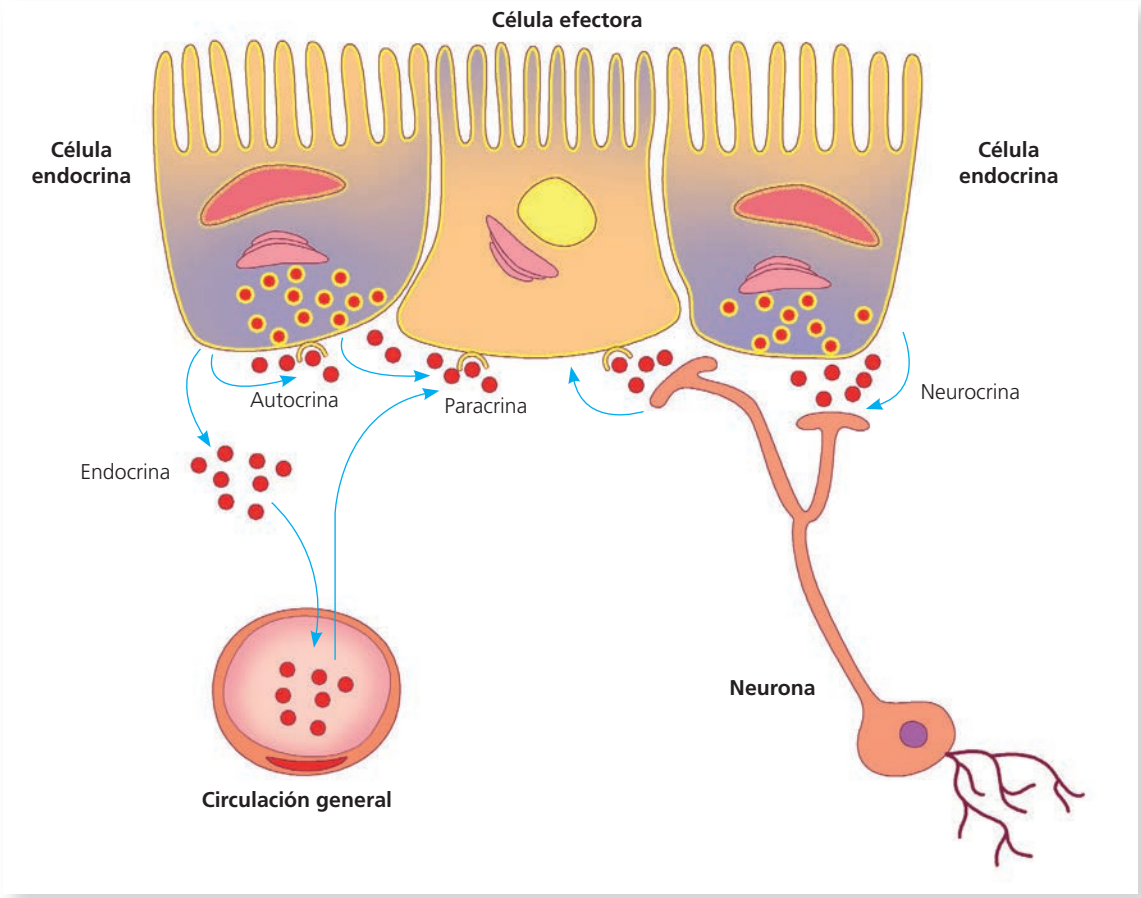


Figura 58.1 Diversos mecanismos de acción de las hormonas gastrointestinales. Los factores reguladores liberados por células endocrinas y/o neuronas actúan sobre células diana (glandulares, musculares, endocrinas, endoteliales o nerviosas) a través de la circulación general (mecanismo endocrino), por difusión en el medio extracelular circundante (mecanismo paracrino) o por liberación desde sinapsis terminales de fibras nerviosas (mecanismo neurocrino).

para describir la fisiología de numerosos factores reguladores (gastrointestinales o no), y su uso en la bibliografía va apartándose lentamente del concepto original. En la terminología moderna parece más lógico hablar de este grupo de compuestos como primeros mensajeros o mensajeros intercelulares, que son capaces de inducir efectos específicos y regulados en el interior de las células diana. Estos efectos intracelulares estarán mediados por segundos mensajeros o mensajeros intracelulares. De todas maneras, por tradición se utilizan los términos hormonas gastrointestinales o péptidos reguladores o gastrointestinales como un cajón de sastre que engloba este numeroso grupo de compuestos, aunque no todos sean ni hormonas ni siempre péptidos (como la serotonina o la histamina). Para ser consecuentes con la terminología empleada clásicamente en distintas monografías y tratados, también haremos lo propio en el presente capítulo, intentando de esta forma facilitar la labor al lector.

LOCALIZACIÓN DE LOS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

Las hormonas gastrointestinales son sintetizadas por dos tipos celulares presentes en el aparato digestivo: células enteroendocrinas (EEC) y neuronas.

Las células enteroendocrinas se hallan situadas en los islotes de Langerhans del páncreas y a lo largo de la mucosa del tubo digestivo, donde representan solamente el 1 % de la población celular total del epitelio intestinal. De citoplasma claro para las tinciones más habituales, presentan gránulos de secreción que unen sales de cromo y captan sales de plata espontáneamente (células enterocromafines o argentafines) o al añadir algún agente reductor (células argirófilas). Las células enterocromafines (o argentafines) constituyen el primer tipo celular enteroendocrino descrito y, además, supone la población celular más abundante de las células

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

enteroendocrinas. Existe, no obstante, mucha más variedad de subtipos celulares cuando se consideran las células argirófilas. Los modernos métodos inmunocitoquímicos y la microscopía electrónica han permitido estudiar la ultraestructura de estas células, definiéndose así distintas clases en función del tipo y contenido de sus gránulos de secreción y del tipo de receptores que presentan en la superficie. Actualmente se conocen 15 tipos celulares distintos de células enteroendocrinas argirófilas, que han sido denominados secuencialmente siguiendo las letras del alfabeto o, solo de forma ocasional, teniendo en cuenta alguna característica morfológica o funcional de alguno de esos tipos celulares (tabla 58.1). Aunque hoy en día esta clasificación es perfectamente vigente, es evidente que aporta muy poca información acerca de la capacidad secretora de cada tipo celular y de su localización. Por este motivo, diversos autores han propuesto cambios en la nomenclatura, basándose en el péptido que mayoritariamente secreta cada variante celular y/o en su localización anatómica. Sin embargo, estas clasificaciones alternativas tampoco están exentas de dificultades, ya que un mismo tipo celular puede sintetizar y secretar diferentes hormonas gastrointestinales (las células L y A son un ejemplo paradigmático, pero ocurre en varios otros) y, además, la localización anatómica de las células endocrinas puede variar en función de la especie que se considere, haciendo difícil definir y consensuar una nomenclatura alternativa.

Poco después de descubrirse las células endocrinas gastrointestinales, se observó que aparecen también en otros tejidos del organismo (tiroides, aparato respiratorio, mamas, piel, paratiroides, aparato genitourinario…). Todas tenían en común la capacidad de captar y decarboxilar sustancias precursoras de aminas participantes en la comunicación intercelular (adrenalina, serotonina, etc.), es decir, sustancias y procesos implicados en la biosíntesis de neurotransmisores, por lo que se propuso la existencia de un sistema neuroendocrino difuso llamado sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*) cuyos componentes compartirían un origen embrionario común de tipo neuroectodérmico (cresta neural). Este concepto de sistema APUD está ya en desuso al no poder aceptarse el origen embrionario para las células endocrinas del aparato digestivo. De hecho, las células endocrinas gastrointestinales derivan, junto con el resto de células que conforman el epitelio gastrointestinal (enterocitos, células caliciformes y células de Paneth), de un único tipo celular pluripotencial (endodérmicas), en un proceso de diferenciación que presenta, eso sí, una regulación génica y un control molecular muy similares a los que acontecen durante la diferenciación de las células nerviosas (ectodérmicas).

Las células enteroendocrinas se disponen intercaladas en la mucosa de forma individual, nunca o muy raramente en grupos. Esta disposición individual se debe a que, durante el desarrollo embrionario, las señales que inducen la diferenciación de una célula precursora hacia una célula enteroendocrina activan simultáneamente mecanismos de inhibición del desarrollo de células adyacentes hacia el mismo tipo celular, asegurando que las células vecinas siempre se diferencian en enterocitos, células caliciformes, etc., pero nunca en células enteroendocrinas. Esta inhibición lateral de células adyacentes durante la diferenciación está mediada por proteínas de superficie de tipo Notch.

La morfología de las células enteroendocrinas es normalmente polarizada, con el núcleo y gránulos secretores en la zona basal, presentando generalmente prolongaciones citoplasmáticas apicales y basales. Algunas células enteroendocrinas están separadas de la luz intestinal por el epitelio intestinal y, por ello, son denominadas células de tipo cerrado. Entre estas encontramos, por ejemplo, las células ECL, productoras de histamina o algunas células enterocromafines. Sin embargo, la mayor parte de células endocrinas gastrointestinales alcanzan la luz del tubo digestivo, por ello se denominan de tipo abierto, y suelen poseer prolongaciones apicales en contacto con la luz del tubo digestivo en las que presentan, además, vellosidades parecidas a las de los entererocitos con función de absorción. La función de los tipos celulares de modo abierto es la de actuar de sensores de la presencia y composición del contenido luminal a lo largo del tracto gastrointestinal, regulando consecuentemente la secreción de los péptidos gastrointestinales. Esta función, que ya había sido propuesta por Bayliss y Starling en 1902 para estímulos químicos (condiciones de pH) y físicos (distensión intestinal), ha podido ser extendida en las últimas décadas para muchos otros compuestos, tras la identificación de múltiples receptores específicos en la membrana apical de las células endocrinas gastrointestinales para componentes de alimentos y otras sustancias presentes en la luz intestinal. Además de las prolongaciones apicales, las células endocrinas gastrointestinales pueden presentar prolongaciones basales que recuerdan a las neuronales. Las prolongaciones basales permiten la liberación de hormonas en la proximidad de células diana o vasos. La semejanza entre estas células y las neuronas no es tan solo estructural, sino que se extiende al tipo de gránulo secretor, la existencia de flujo anterógrado similar al neuronal, la presencia de enzimas neuronales como la enolasa neural e inclu-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

so de neurotransmisores o sustancias relacionadas. Finalmente, una vez definida la distribución básica general de tipo abierto o cerrado, que afecta a todos los grupos celulares, es conveniente mencionar que existe un patrón de distribución característico de cada uno de los tipos de células endocrinas a lo largo del tracto gastrointestinal, que puede variar en función de la especie que se considere.

Las células enterocromafines (EC) (tabla 58.1) elaboran serotonina y se distribuyen por todo el tubo digestivo, incluyendo la mucosa gástrica antral y la del duodeno, yeyuno, íleon, colon y recto. De forma triangular, casi siempre con localización intraepitelial y en contacto con la luz del intestino (tipo abierto), descasan sobre la lámina basal del epitelio y presentan prolongaciones basales. Además de la producción mayoritaria de serotonina, algunos subgrupos de este tipo celular (EC1 y EC2) también producen pequeñas cantidades de otras hormonas, como taquicininas y motilina. En algunas especies se ha demostrado que también elaboran y secretan otros compuestos reguladores, como en el caso de las duodenales y antrales del cerdo, que contienen encefalinas.

Dentro de la otra gran categoría (argirófilas), las técnicas modernas han establecido diferentes clases en función del péptido u hormona elaborada (tabla 58.1). Algunas clases contienen más de un péptido (L, A) y, como hemos indicado al mencionar las clasificaciones alternativas, existen marcadas

Tabla 58.1 Mecanismo de acción y localización celular de las principales hormonas gastrointestinales.

	H	P	N	Tipo celular
CCK	+		+	I y neuronas
Gastrina	+		+	G y neuronas
GRP, neuromedina B y C			+	P y neuronas
Secretina	+			S
VIP			+	Neuronas
PHM			+	Neuronas
GIP	+			K
Enteroglucagón (glicentina, oxintomodulina), GLP-1, GLP-2 y PYY	+			L
Glucagón	+			A (o células α)
Insulina, amilina (IAPP)	+			B (o células β)
Ghrelina, obestatina, nesfatina-1; leptina (prod. moderada)	+			Gr (también denominadas A/X-like, P/D_1-like o células ε)
Polipéptido pancreático (PP)	+			PP (o células γ)
Neuropéptido Y			+	Neuronas
Somatostatina	+	+	+	D (o células δ)
Motilina	+		+	M y neuronas
Neurotensina, neuromedina N	+		+	N y neuronas
Taquicininas (sust. P, neuroquinina A y neuroquinina B)	+		+	EC (+serotonina), argirófilas (–serotonina) y neuronas
Histamina		+		ECL y neuronas
Serotonina	+	+	+	EC
Opioides (encefalinas, dinorfinas)	+		+	Neuronas

H: hormonal, P: paracrino, N: neurocrino.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

diferencias interespecíficas, si bien este aspecto aún está poco estudiado (por ejemplo, las células S abundan en perro, gato y cerdo, pero en el último las A no aparecen o son muy escasas).

En cuanto a las fibras nerviosas que poseen neuropéptidos, recordemos que el tubo digestivo y las glándulas anejas poseen tanto neuronas extrínsecas (sensitivas y motoras), como intrínsecas. En la submucosa de la pared gastrointestinal aparece el plexo nervioso de Meissner o submucoso (desde el esófago hasta el esfínter anal) y en la capa muscular el plexo mientérico o de Auerbach (poco extendido en esófago, estómago y extremo distal del canal anal, pero se encuentra abundantemente en el intestino). Muchas de estas neuronas liberan neuropéptidos y ya comienzan a ser consideradas por algunos autores como parte de una división peptidérgica del sistema nervioso autónomo, del mismo modo que distinguimos los sistemas simpático y parasimpático. Esta inervación controla motilidad, secreción, absorción, flujo sanguíneo e, incluso, la secreción de células endocrinas (caso de las terminaciones gástricas del vago y las células G). De la misma manera que en las células endocrinas, las neuronas peptidérgicas pueden elaborar más de un péptido intestinal (VIP y PHI) o bien un neurotransmisor clásico junto con un neuropéptido (VIP y ACh).

En cuanto a la distribución anatómica de las hormonas y péptidos gastrointestinales, tiene lógicamente relación con la función que desarrollen. Por ejemplo, la CCK y la secretina, cuya función es estimular el páncreas para digerir químicamente el quimo cuando este entra en el duodeno y neutralizar el ácido clorhídrico que lo acompaña, se encuentran casi exclusivamente en el duodeno, mientras que cuando el quilo llega al intestino caudal libera desde este hormonas inhibidoras que detienen los procesos digestivos (neurotensina, PYY…).

SÍNTESIS DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES

Como cualquier proteína, los péptidos reguladores son sintetizados por los ribosomas, pasando inicialmente al interior del retículo endoplasmático rugoso y, de este, al aparato de Golgi. Pero lo que se sintetiza inicialmente no es el péptido regulador, sino un precursor que puede ser una prohormona o una pre-prohormona. En el Golgi y el retículo, estos precursores son glicosilados y en muchos casos se forman puentes disulfuro (como la proinsulina) o reciben grupos sulfato (CCK, gastrina...). Desde el aparato de Golgi pasan ya a vesículas de secreción en las que sufren procesos de amidación (gastrina, VIP, PP, CCK, etc.) y otras modificaciones postraduccionales (modificaciones que ocurren después de la traducción de las proteínas, es decir, de la de la síntesis del polipéptido a partir del molde de mRNA). En el caso de la ghrelina, esta sufre una particular modificación consistente en una acilación del tercer aminoácido de la proghrelina (Ser3), que está catalizada por la enzima acil transferasa-*O*-ghrelina (GOAT). Esta modificación es esencial, ya que le permite atravesar la barrera hematoencefálica y el reconocimiento del péptido acilado por el receptor específico situado en la célula diana. Sin esta acilación, la ghrelina (des-acilada), que también posee actividad biológica, se une a otro receptor diferente e induce consecuencias biológicas diferentes a las que estimula la forma acilada, lo que muestra la importancia de estas modificaciones postraduccionales en la actividad biológica de los péptidos y proteínas que actúan como hormonas gastrointestinales.

Además de sufrir amidaciones, acilaciones, adición de grupos sulfato y otras posibles modificaciones, los péptidos precursores se hidrolizan de forma específica en uno o varios lugares de la cadena polipeptídica para generar el péptido regulador final (insulina, CCK, GRP, somatostatina…). En algunos casos, un mismo precursor genera distintos péptidos finales, que son liberados por hidrólisis en las vesículas secretoras. Esto ocurre, por ejemplo, con el precursor de los péptidos VIP-PHM (PHI en el caso del cerdo) (figura 58.2) o en el caso del enteroglucagón, cuyo precursor (proglucagón) contiene al menos 7 hormonas diferentes, que además pueden producirse de forma diferencial en función del tipo celular donde son sintetizados y secretados. Así, en el caso de las células L del intestino (y neuronas), el proglucagón se procesa a cinco péptidos diferentes con actividad biológica variable (glicentina, oxintomodulina, GLP-1, GLP-2 e IP2), mientras que en el caso de las células A (o alfa) pancreáticas se procesa por hidrólisis para generar dos péptidos diferentes (glucagón y MPGF -*Major Proglucagon Fragment*-) (figura 58.2).

Este proceso de síntesis tiene otra consecuencia: una hormona puede presentar varias formas en circulación en función del punto en el que sea hidrolizada la molécula precursora. Tal es el caso de las hormonas CCK (CCK-8, CCK-33...) o gastrina (gastrina 17, 34) (figura 58.2). En estos casos, todas las formas activas contienen en su estructura la secuencia aminoacídica gracias a la cual se unen a los receptores de membrana de las células sobre las que actúan. Esta diversidad es importante desde el punto de vista diagnóstico y de la investigación,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

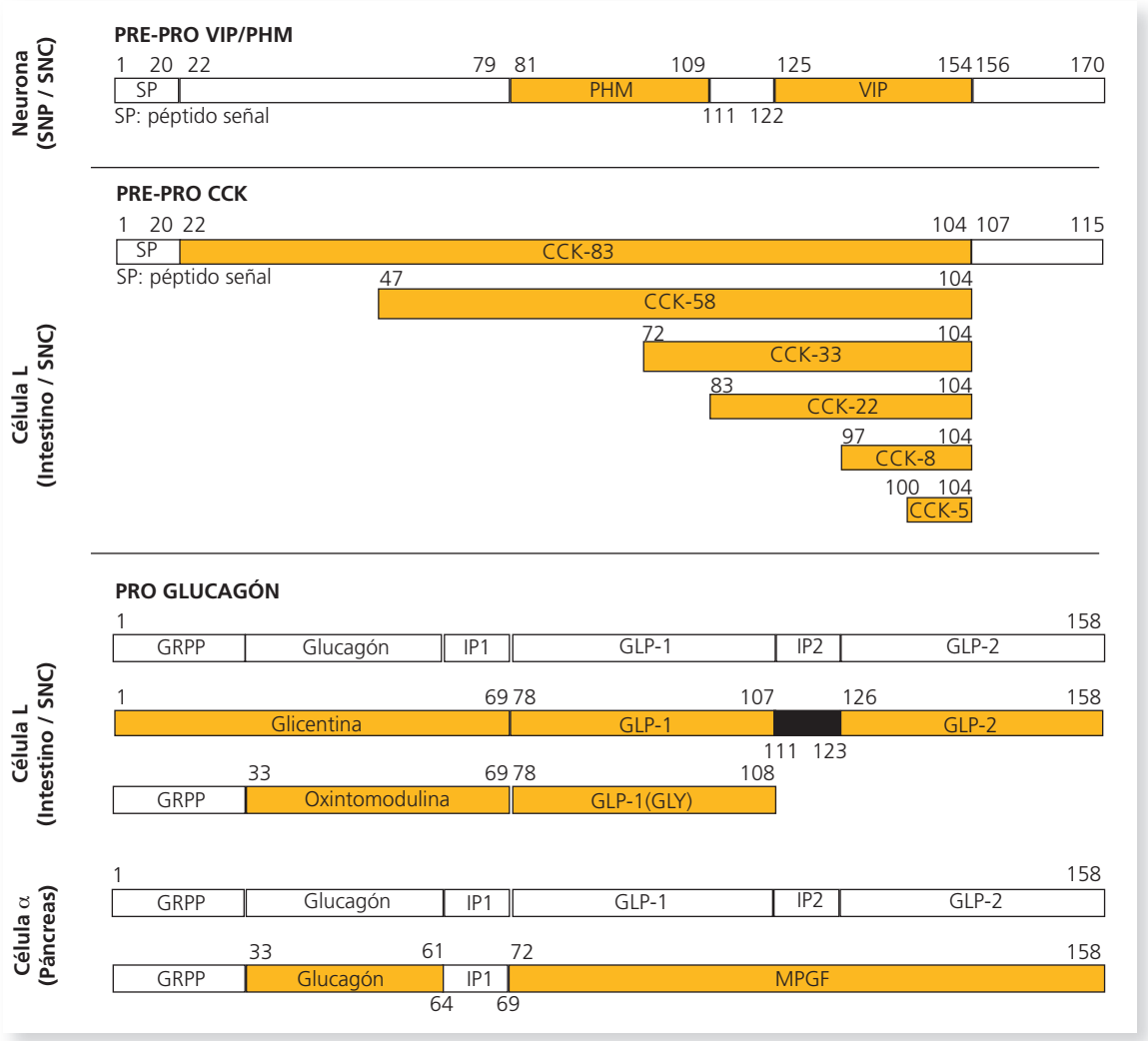


Figura 58.2 Estructura de los precursores de algunos péptidos gastrointestinales. En color naranja se muestran los productos con actividad biológica.

ya que supone que al determinar la concentración de estas hormonas se debe considerar todas las formas biológicamente activas. Además, la escisión de segmentos peptídicos desde el precursor inicial, segmentos que en principio no tendrían actividad biológica, puede ser aprovechada con fines diagnósticos (por ejemplo, determinación de la insulina mediante el péptido C, segmento de la proinsulina).

LIBERACIÓN

La liberación de las hormonas y péptidos gastrointestinales se debe básicamente a la ingestión de alimentos. Aunque no se conocen completamente los mecanismos celulares que conducen a la liberación, se han identificado algunos factores responsables de la misma. Estos son: a) estímulos nerviosos y humorales que aparecen durante o antes de la comida; b) la mera presencia de alimentos en el interior del tracto digestivo y c) estímulos químicos procedentes del alimento (fundamentalmente nutrientes de diverso tipo que van liberándose del alimento ingerido).

Entre los impulsos nerviosos eferentes que liberan hormonas gastrointestinales, el principal es el estímulo vagal, que incrementa los niveles plasmáticos de gastrina, VIP, PP, somatostatina, motilina, GRP y serotonina, entre otros (tabla 58.2). Estos impulsos son colinérgicos y actúan normalmente mediante el efecto de la ACh sobre las células liberadoras de la hormona en cuestión (ya sean endocrinas o neuronas). Al menos algunas de estas hormonas (PP, gastrina) se liberan ya durante la fase cefálica de la digestión, antes de la ingestión.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Sin embargo, la mayor parte de los mecanismos liberadores actúan ya cuando el alimento se ha ingerido. La mera presencia de este en el estómago e intestino desencadena la liberación de gastrina y PP y de serotonina, respectivamente. De todos modos, son los factores químicos derivados del alimento (o del quimo o del quilo) los principales liberadores, bien por su presencia en la luz gastrointestinal (presencia de receptores específicos en las células enteroendocrinas de tipo abierto), bien por su paso a la circulación (como la glucosa). Esto hace que se produzca un complejo patrón de liberación de un amplio número de hormonas y factores reguladores gastrointestinales, coordinado de manera que el aparato digestivo y el organismo en general responden adecuadamente a la ingestión. Este patrón es bastante complejo y se conoce solamente de manera parcial. En la tabla 58.2 aparecen los factores liberadores más aceptados para una serie de hormonas digestivas. Como puede apreciarse, además de los estimuladores, también existen factores inhibidores para algunas de las hormonas (como la bilis para la CCK).

Un rasgo más de la complejidad del sistema endocrino digestivo es la gran interrelación que hay entre distintas hormonas y péptidos en lo que respecta a la liberación. Con frecuencia, una hormona no solamente tiene efectos relacionados con los de otra (potenciándolos o reduciéndolos), sino que además puede aumentar o inhibir la liberación de esa segunda hormona o péptido (como es el caso del GRP y la gastrina, o la somatostatina y la gastrina).

Una vez en la circulación, la mayor parte de las hormonas gastrointestinales tienen una corta vida media (minutos), siendo metabolizadas por el hígado y otros tejidos. Esto facilita al organismo un control preciso y rápido de las funciones reguladas por estas hormonas. El conocimiento de este proceso es superficial o inexistente cuando se trata de factores paracrinos, por la dificultad que supone determinar los niveles y vida media de un compuesto en el espacio extracelular de un tejido. Téngase en cuenta, por ejemplo, que las terminaciones citoplasmáticas de algunas células endocrinas pueden liberar grandes cantidades de hormonas locales justo en la vecindad de las células diana de esas hormonas, y que podrían hacerlo durante períodos de tiempo cortos.

PRINCIPALES ACCIONES DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES

Llegados a este punto, podríamos recurrir a enumerar sistemáticamente las funciones y los efectos descritos de los principales péptidos y hormonas del aparato digestivo. Si bien esto suministra un conocimiento relativamente exhaustivo de todo lo que sabemos acerca de tales funciones, preferimos comentar de manera general estas acciones, ya que los procesos en que intervienen las hormonas son tratados con mayor profundidad y atención al estudiar otras partes de la Fisiología en otros capítulos de este libro. Por otra parte, muchos de los efectos biológicos descritos para estos péptidos y hormonas no son necesariamente efectos de significado fisiológico que actúen normalmente en el organismo, sino que con frecuencia resultan ser descritos experimentalmente, pero no demuestran gran relevancia fisiológica en el animal completo. En este apartado, por tanto, se mencionan de forma general las principales funciones de esas hormonas y péptidos reguladores y sus principales funciones biológicas en el contexto de la Fisiología veterinaria.

En primer lugar, muchos de estos factores reguladores controlan las secreciones digestivas, indispensables para digerir los alimentos (tabla 58.3). Así, la secreción de saliva, ácido gástrico, bilis y jugo pancreático (bicarbonato y enzimas digestivas) es incrementada por diversos péptidos. Como consecuencia, el alimento es progresivamente digerido, liberando más nutrientes que a su vez liberan más hormonas, de modo que se produce una retroalimentación. En algunos casos se produce una retroinhibición, como ocurre con la liberación de secretina por la presencia de ácido en el duodeno, ya que esta hormona lo puede tamponar (estimulando la producción de bicarbonato del páncreas) reduciendo así el principal estímulo para su liberación. Pero, junto a los compuestos que estimulan las funciones digestivas, también figuran otros que, por el contrario, las inhiben. Destacan algunos como la somatostatina, hormona que tiene diversos mecanismos de acción (inhibe las secreciones gástrica y pancreática, la liberación de gastrina...). La secreción gástrica, por ejemplo, puede ser también inhibida por GIP y PP, y la pancreática por PP y péptido YY.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 58.2 Factores liberadores de las principales hormonas gastrointestinales.

	Estímulos nerviosos	Ingesta
CCK	GRP, ACh (–)	Péptidos y aminoácidos, lípidos (especialmente ácidos grasos de cadena larga; sin efecto los MCT); bilis (–)
Gastrina	Vago, ACh, GRP, noradrenalina	Distensión gástrica, péptidos y aminoácidos, GRP; pH ácido (–), somatostatina (–), GIP (–) secretina (–), NT (–)
GRP	Vago	GIP (–)
Secretina		pH duodenal ácido, ácidos grasos, péptidos y aminoácidos
VIP/PHI	Colinérgicos	Ácido, lípidos y otros componentes del alimento
GIP		Hidratos de carbono (glucosa), triglicéridos, aminoácidos (algunos específicos)
Glucagón		Glucosa (–glucagón pancreático)
GLP-1		Carbohidratos (especialmente monosacáridos), lípidos (ácidos grasos de cadena larga y cadena corta), actividad física
GLP-2		Ácidos biliares
Glicentina		Lípidos (ácidos grasos de cadena larga; sin efecto los MCT), proteínas (efecto moderado)
PYY		Dieta baja en carbohidratos
Oxintomodulina		Lípidos
Insulina	Vago	Glucosa circulante
Ghrelina	Vagal (+ / –)	Ayuno, ingestión de proteínas, GIP (+); carbohidratos (–), lípidos (especialmente ácidos grasos de cadena larga) (–), insulina (–), GLP-1 (–) gastrina (–), somatostatina (–)
Polipéptido pancreático (PP) Péptido YY (PYY) Neuropéptido Y (NPY)	Vago	Insulina, gastrina, CCK, GRP, neurotensina, secretina (PP), lípidos, péptidos (PP y PYY) y glucosa (PYY), ingestión de alimentos (NPY)
Somatostatina	VIP; aminas, ACh (–), serotonina (–)	Distensión, ácido, glucosa, péptidos, lípidos, ácidos grasos circulantes, secretina, VIP, GIP, gastrina, CCK, y otros péptidos, sustancia P, PP, GRP y otros (–)
Motilina	Vagal (+ / –)	Liberación cíclica interdigestiva. Lípidos, distensión gástrica, ácidos biliares, GRP, pH duodenal ácido, serotonina; somatostatina (–).
Neurotensina, Neuromedina N	ACh (+)	Lípidos (+)
Sustancia P, Neuroquinina A, Neuroquinina B	+	Presión intestinal, ingestión de alimentos
Histamina		Ingestión de alimentos (proteínas), gastrina
Serotonina	Colinérgino y adrenérgino	Distensión intestinal, grasas (ácidos grasos de cadena larga), pH ácido, glucosa, gastrina; somatostatina (–)
Opioides	+	Ingestión de alimentos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 58.3 Principales efectos de las hormonas gastrointestinales (I).

	Secreción gástrica	Secreción pancreática	Secreción biliar
CCK	–?, +pepsina	Estimula	+ductulares
Gastrina	Estimula	+débil	Estimula
GRP	Estimula (inhibe desde el SNC)	Estimula (inhibe desde el SNC)	
Secretina	Inhibe	Estimula	Estimula
VIP/PHI	–?	Estimula	
GIP	Inhibe		
GLP1	Inhibe		
Insulina		¿Potencia?	
Polipéptido pancreático (PP) Péptido YY (PYY) Neuropéptido Y (NPY)	Inhibe	Inhibe	
Somatostatina	Inhibe	Inhibe	Inhibe
Motilina	Estimula (inhibe otros estímulos)	Estimula (inhibe otros estímulos)	
Neurotensina	Estimula	Estimula	Estimula
Sustancia P		Estimula	Inhibe
Histamina	Estimula	Estimula	
Serotonina	Inhibe	Inhibe	
Opioides	Inhibe	Inhibe	

En algunos casos, parece existir una adecuación temporal en la liberación y acción de péptidos de efectos opuestos: por ejemplo, la secretina, que estimula la secreción pancreática exocrina, es rápidamente liberada por el ácido procedente del estómago, mientras que el péptido YY, que inhibe esta misma secreción, es liberado posteriormente, cuando el alimento llega al intestino distal. Este papel inhibidor se manifiesta como una reducción de la secreción gástrica y la motilidad gastrointestinal cuando el alimento llega al intestino grueso y final del intestino delgado. Aunque varios péptidos podrían ser considerados responsables de tal inhibición (PYY, neurotensina, enteroglucagón), todavía no se conoce con exactitud cuál de ellos lo es.

También la motilidad depende en buena medida de varias hormonas digestivas (tabla 58.4). En estado interdigestivo o basal, las contracciones rítmicas del tracto gastrointestinal (denominadas complejo motor migrador) están reguladas en parte por motilina, somatostatina y PP. Durante la digestión, ese patrón de motilidad se altera y son otras hormonas las que actúan incrementando o inhibiendo la contracción del músculo liso gástrico e intestinal, así como de los esfínteres y árbol biliar. Por ejemplo, la CCK contrae la vesícula biliar, antro e intestino, e inhibe el vaciamiento gástrico; y la sustancia P aumenta también la contracción del intestino, mientras que la somatostatina la reduce (aumenta el tiempo de tránsito intestinal), al igual que los opiáceos y el VIP (este último también relaja los esfínteres y aumenta el riego sanguíneo local).

El último paso en la digestión de alimentos, la absorción de nutrientes, también es regulado por las hormonas. Por ejemplo, la absorción de glucosa de la luz intestinal es aumentada o reducida, respectivamente, por insulina y glucagón, la CCK incrementa la absorción del aminoácido glicina y la somatostatina reduce la absorción de varios nutrientes.

Otro aspecto controlado por estos factores es la proliferación celular del aparato digestivo. Gastrina, CCK, GRP, GLP1, secretina o somatostatina son algunos de los péptidos que han demostrado ejercer un efecto regulador de la proliferación en el páncreas y tracto gastrointestinal.

Junto a las funciones digestivas propiamente dichas, los péptidos gastrointestinales participan en otros procesos del organismo, relacionados o

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 58.4 Principales efectos de las hormonas gastrointestinales (II).

	Motilidad	Absorción intestinal	Otros
CCK	+ vesícula, – esfínter de Oddi + gastrointestinal / vaciado gástrico, según especie	+ algunos aa	Trofismo páncreas, libera insulina y glucagón, activa mecanismo de saciedad (vía vago) ergo reduce la ingesta
Gastrina	Estimula, gástrica e intestinal, aumenta vaciamiento	– agua y electrólitos intestino delgado	Trófico gastrointestinal y páncreas, libera histamina e insulina. Producción de pepsinógeno.
GRP	Contrae músculo liso gastrointestinal, *in vivo* contrae cardias, píloro y esfínter ileocecal e inhibe contracciones gastrointestinales		+ gastrina y CCK, PP e insulina, neurotensina, SS y otros; trófico sobre páncreas y GI; saciedad
Secretina	Inhibe		+ insulina; – gastrina; efectos vasculares (riego intestino y páncreas}
VIP	– cardias, estómago e intestino	Estimula	Vasodilatador, excepto vasoconstrictor en recto y colon
PHI	Inhibe	Estimula	
GIP	Inhibe vaciamiento gástrico	Reduce agua y electrolitos	+ insulina, reduce la actividad LDL en tejido adiposo
GLP1	– vaciamiento gástrico		Aumenta la saciedad ergo reduce la ingesta Efecto trófico sobre el páncreas + insulina, GIP – glucagón
GLP2	– vaciamiento gástrico – tránsito ileal	+ transporte de hexosas + absorción en intestino delgado	¿Reduce la ingesta? Efecto trófico en la mucosa gastrointestinal
Insulina			Regulación metabólica
Ghrelina	+ vaciamiento y motilidad gástrica		+ ingesta de alimentos + secreción de GH
Obestatina	– vaciamiento gástrico		– ingesta de alimentos y la masa corporal
Nesfatina-1			– ingesta de alimentos y la masa corporal; + secreción de insulina
Polipéptido pancreático (PP) Péptido YY (PYY) Neuropéptido Y (NPY)	– vaciamiento gástrico y tránsito ileal (PYY) – vesícula biliar (PP), retrasa vaciado (PYY); – propagación motilidad intestinal	+ secreción y absorción (PYY)	PP – motilina, insulina y SST ¿control metabólico? NPY: vasoconstrictor, control ritmos, ingesta y cardiovascular PYY: control saciedad y reduce obesidad. Niveles reducidos en pubertad
Somatostatina	– vaciado gástrico final, vesícula biliar, complejos gástricos; + vaciado inicial y complejos intestinales	– absorción glucosa, lactosa, aa, triglicéridos y otros, y secreción agua y bicarbonato	– liberación insulina, glucagón, PP, secretina, CCK, gastrina, VIP, motilina y otros; – trofismo, suprime ingesta o ayuno

(Continúa en la página siguiente) >>

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

>> **Tabla 58.4** *(Continuación)*

	Motilidad	Absorción intestinal	Otros
Motilina	Complejo motor migrador, contrae vesícula biliar	– absorción agua y electrolitos	
Neurotensina Neuromedina N	– vaciamiento gástrico y motilidad gastrointestinal, excepto la del colon, que es estimulada	– absorción agua y electrolitos + secreción y absorción de lípidos	+ liberación insulina, glucagón, PP. Riego intestinal – riego gástrico
Sustancia P, Neuroquinina A, Neuroquinina B	– vaciamiento gástrico + potente activación de la motilidad gastrointestinal		+ saliva; nocicepción, control vascular
Histamina	Estimula en general, relaja esfínter de Oddi		Control vasomotor, contracción músculo liso, inflamación
Serotonina	Inciertos	– absorción agua y electrolitos	
Opioides	Inhiben los efectos de varios estimulantes, por sí solos contraen	+ absorción agua y electrolitos	– liberación somatostatina + liberación insulina y glucagón

no con la ingestión de alimentos: clásicamente se conoce que la CCK y la gastrina son importantes reguladores de la saciedad, pero en los últimos tiempos se han descubierto nuevos péptidos gastrointestinales que participan de forma decisiva en la regulación del control de la ingesta y, junto con la insulina y el glucagón, son muy importantes en el control del metabolismo glucídico, proteico y lipídico en casi todos los tejidos. La ghrelina forma parte del conjunto de señales periféricas (junto con la leptina, la insulina y los glucocorticoides) que permiten la regulación central del equilibrio energético, mediante su interacción con dos poblaciones neuronales hipotalámicas implicadas en la regulación de la homeostasis energética, como las neuronas orexígenas (inducen hambre, activadas por ghrelina) y las anorexígenas (activadas por leptina, inducen saciedad). En el contexto de la medicina humana, estos péptidos podrían demostrar una importancia fundamental en el control de la obesidad y patologías asociadas, procesos que han alcanzado niveles de pandemia en la población mundial en las últimas décadas, especialmente en los países más desarrollados. Una importancia cuando menos similar debe ser atribuida a estos péptidos y a su regulación en los animales de interés veterinario, puesto que poseen gran capacidad de influir tanto factores productivos (crecimiento, ganancia media diaria), como situaciones patológicas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad. Estas últimas son cada vez más frecuentes en animales de compañía, presentando en algunos casos una etiología y factores predisponentes equivalentes a los detectados en la población humana.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Blázquez, E. "Hormonas gastrointestinales". En: *Fisiología humana*, 4ª Edición, 2010. Ed. Tresguerres, Interamericana-McGraw Hill, México D.F.
- Brown, D.R. "Gastrointestinal Regulatory Peptides". En: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 106, 2011, Springer-Verlag London Ltd., Londres.
- Chao, C. y Hellmich, M.R. "Gastrointestinal Peptides: Gastrin, Cholecystokinin, Somatostatin, and Ghrelin". En: *Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Vol. 1, 5ª ed., 2012. Johnson, L.R. (ed.). Elsevier, Amsterdam.
- Dockray, G.J. "Gastrointestinal Hormones: Gastrin, Cholecystokinin, Somatostatin, and Ghrelin". En: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol. 1, 4ª ed., 2006. Johnson, L.R.; Barret, K.E.; Gishan, F.K.; Merchant, J.L.; Said, H.M. y Wood, J.D. (eds.). Elsevier, Amsterdam.
- Klein, B.G. *Cunningham Fisiología Veterinaria*. 5ª ed., 2013. Elsevier, España.
- Polak, J.M. "Endocrine cells of the gut". En: *Handbook of Physiology, The Gastrointestinal System, Neural and Endocrine Biology,* Supplement 17, 2011. Schultz, Makhlouf y Reuner (eds.). American Physiological Society, Maryland.
- Taché, Y. "Gastrointestinal Peptides Section". En: *Handbook of Biologically Active Peptides*. 2006. Kastin, A.J. (ed.). Elsevier, Amsterdam.
- Washabau, R.J. "Integration of Gastrointestinal Function". En: *Canine and Feline Gastroenterology*. 2013. Chandler, M.L. (ed.). Elsevier, Amsterdam.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 59

Secreciones endocrinas del páncreas

Fernando Cordido Carballido

Contenidos:

- **Estructura funcional del páncreas.**
- **Insulina: síntesis, secreción, regulación y efectos metabólicos.**
- **La insulina en el metabolismo de: glucosa, lípidos, cuerpos cetónicos y proteínas.**
- **Efectos paracrinos de la insulina.**
- **Otras acciones de la insulina.**
- **Glucagón: biosíntesis, regulación, acciones en el hígado y sobre el metabolismo de la glucosa.**
- **Mecanismo de respuesta del glucagón a la hipoglucemia.**
- **Somatostatina: síntesis, regulación y acciones.**
- **Polipéptido pancreático.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL PÁNCREAS

Morfología general

El páncreas, por sus caracteres exteriores y por su estructura interna, presenta una mayor analogía con las glándulas salivales, de ahí el nombre de glándula salival abdominal. El páncreas está situado en la porción superior del abdomen, delante de la columna vertebral, detrás del estómago, entre el bazo (que corresponde a su extremo izquierdo) y el asa duodenal (que engloba en su concavidad todo su extremo derecho). Es un órgano prolongado en sentido transversal y mucho más voluminoso en su extremo derecho que en el izquierdo, su tamaño oscila entre 16 y 20 centímetros de longitud y entre 4 y 5 de altura. Tiene un grosor de 2 a 3 centímetros y su peso medio es de unos 100 gramos, aunque se han dado páncreas de 35 gramos y de 180. El páncreas no tiene mesenterio, lo que explica en parte la dificultad de la resección en bloque con bordes quirúrgicos amplios. En estado de reposo, el páncreas presenta un color blancogrisáceo, pero durante el trabajo digestivo se congestiona, tomando un color más o menos rosado (figura 59.1).

El páncreas es una glándula mixta compuesta por 2 tipos de tejido, endocrino y exocrino, que se agrupan formando lóbulos macroscópicamente visibles y separados entre sí por septos de tejido conjuntivo que contienen vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Aproximadamente un 80-85 % del volumen pancreático está compuesto por la porción principal de tejido, que es de naturaleza exocrina; un 10-15 % corresponde a la matriz extracelular y los vasos, mientras que la porción endocrina constituye alrededor del 2 %.

Estructura del páncreas exocrino

El páncreas exocrino está formado por los acinos y el sistema ductal. Cada unidad funcional básica está formada por células secretoras acinares, células centroacinares y células ductales, dispuestas en grupos redondeados o tubulares. Las células acinares tienen morfología poligonal o piramidal, con el vértice dirigido hacia la luz central del acino. El núcleo se localiza en situación basal y el citoplasma contiene abundante retículo endoplásmico rugoso que le confiere una intensa basofilia. Las células acinares tienen, además, un aparato de Golgi grande, rodeado de numerosos gránulos acidófilos

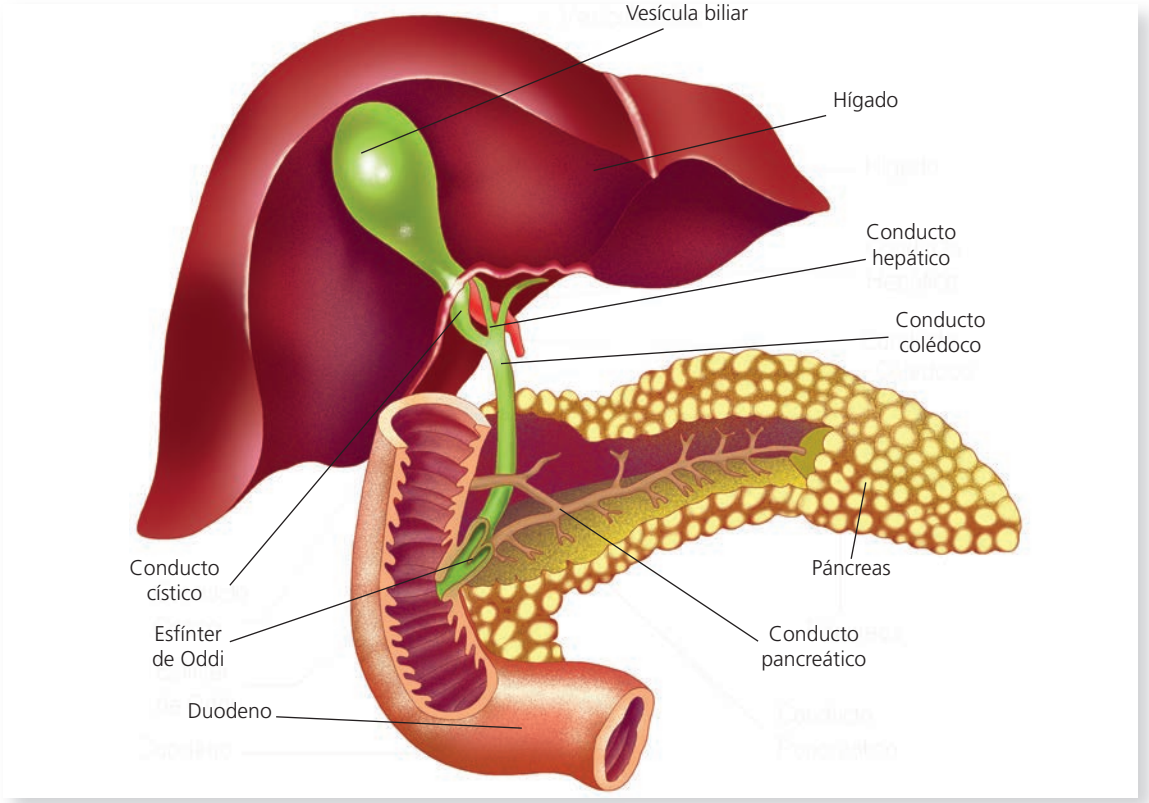


Figura 59.1 Anatomía general del páncreas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

o gránulos de zimógeno, que están provistos de membrana y que contienen en su interior las enzimas constituyentes de la secreción pancreática. En la membrana basolateral de las células acinares hay receptores para las hormonas y los neurotransmisores que regulan su secreción. Las células ductales y centroacinares tienen características similares: son cuboideas, con citoplasma claro, núcleo ovalado, aparato de Golgi y retículo endoplasmático poco desarrollados y sin gránulos. La diferencia entre ambos tipos celulares reside en su localización con respecto a las células acinares. Las centroacinares se localizan hacia la luz del acino, al inicio de los conductos intercalares, mientras que las ductales forman estos conductos intercalares. Los conductos intercalares concurren para formar los conductos intralobulares, que a su vez van confluyendo para formar los interlobulares. Finalmente, estos irán convergiendo hasta formar los conductos pancreáticos principales, el de Wirsung y el de Santorini.

Estructura del páncreas endocrino

El páncreas endocrino está formado por acumulaciones de células, los islotes de Langerhans o pancreáticos. Los islotes tienen un diámetro de 100 a 500 µm y, en algunos lugares, están unidos a células glandulares exocrinas. Se pueden contabilizar entre 0,5 y 1,5 millones de islotes, pero no se distribuyen uniformemente. Estos islotes son denominados porción endocrina debido a que tienen la capacidad de introducir directamente en la sangre su secreción. Esta capacidad se debe a que están ricamente irrigados y atravesados por un sistema de vasos. La sangre que sale de los islotes va a mezclarse con la intestinal a través de la vena porta.

En los islotes distinguimos distintos tipos de células: alfa (α), beta (β), delta (δ) y F, que tienen diversas funciones (ver fisiología endocrina).

Fisiología general

Debido a la doble función del páncreas, su fisiología puede dividirse en dos partes: la exocrina y la endocrina.

Fisiología del páncreas exocrino

Las células exocrinas pancreáticas vierten los jugos digestivos al duodeno y participan de forma primordial en el proceso digestivo. Su función es colaborar en la digestión de grasas, proteínas e hidratos de carbono y por su alcalinidad (pH entre 8.1 y 8.5) también neutralizan el quimo ácido procedente del estómago. El jugo es un líquido incoloro, inodoro y es rico en bicarbonato sódico, cloro, calcio, potasio y enzimas como la tripsina, la quimiotripsina, la lipasa pancreática y la amilasa pancreática. Estas enzimas contribuyen a la digestión de grasas, proteínas e hidratos de carbono.

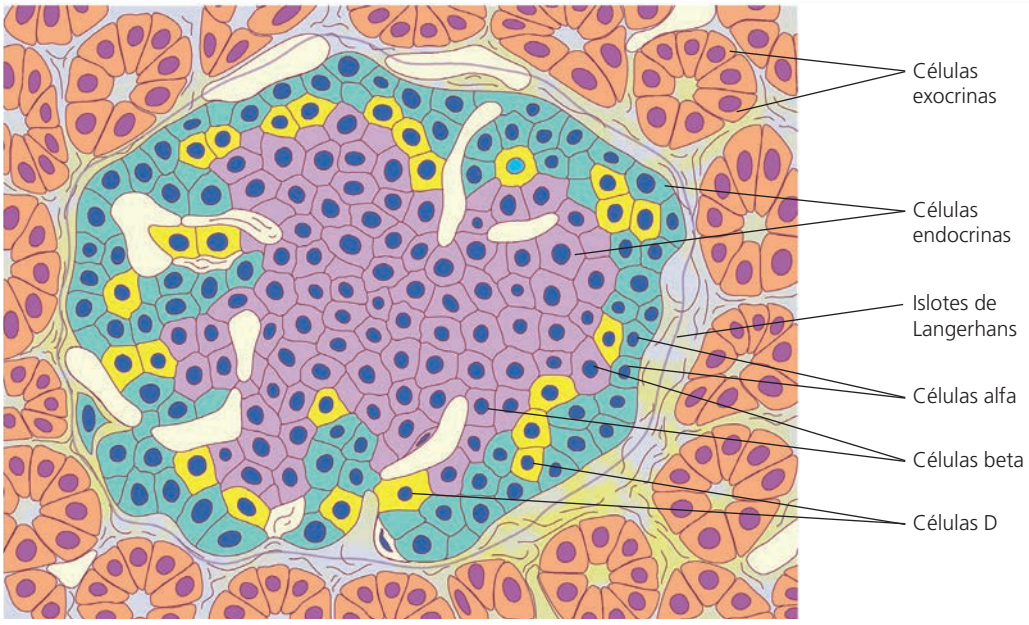
Fisiología del páncreas endocrino

Las células endocrinas pancreáticas son los islotes de Langerhans, embebidos entre las células exocrinas. Las células endocrinas del páncreas sintetizan y secretan fundamentalmente dos hormonas, que son esenciales para el metabolismo intermediario: la insulina y el glucagón. Las hormonas son sustancias químicas producidas por las glándulas endocrinas que actúan como mensajeros químicos en concentraciones plasmáticas muy reducidas y lejos del punto de secreción. La acción de las hormonas sobre los distintos tejidos depende de su naturaleza química y de la capacidad de fijación de las células receptoras de los órganos. Las hormonas pueden ser de naturaleza lipídica, peptídica o mixta. La insulina y el glucagón son de naturaleza peptídica. El páncreas endocrino está formado por los islotes de Langerhans, que son anatómica y funcionalmente independientes del tejido exocrino pancreático. Los sujetos normales tienen aproximadamente un millón de islotes, que en total pesan de 1 a 2 gramos y constituyen del 1 al 2 % de la masa del páncreas. Se componen de varios tipos de células, al menos el 70 % son células β, que se localizan en el núcleo del islote. Estas células están rodeadas por las células α, que secretan glucagón; un número menor de células δ, que secretan somatostatina, y células PP, que secretan el polipéptido pancreático (PP). Todas las células se comunican entre sí a través de espacios extracelulares y a través de uniones. Esta disposición permite que los productos celulares secretados a partir de un tipo de célula puedan influir en la función de las células adyacentes (figura 59.2).

Las células que forman los islotes de Langerhans pueden ser:

- **Células alfa (α)**: Estas células representan el 10 % del total de las células en los islotes y predominan en su periferia. Secretan una hormona responsable del aumento de la glucemia, el glucagón. La secreción de esta hormona es estimulada por la ingesta de proteínas, el ejercicio y la hipoglucemia, mientras que la ingesta de hidratos de carbono, la somatostatina y la hiperglucemia la inhiben. El glucagón aumenta la glucemia porque estimula la formación de glucosa en el hígado a partir del glucógeno hepático.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.



Célula	Secreción
Células alfa	Glucagón
Células D	Somatostatina
Células beta	Insulina

Figura 59.2 Tipos celulares de los islotes de Langerhans.

Por esta razón decimos que el glucagón es una hormona antagónica a la insulina.

- **Células beta (β):** Estas células fabrican insulina, hormona que permite el paso de la glucosa de la sangre al interior de la célula, estimula la formación de glucógeno en el hígado (glucogenogénesis) e impide la glucogenólisis. De igual modo, actúa sobre los aminoácidos que ingresan en nuestro organismo: de una parte, facilitando su utilización por las células y, de otra, favoreciendo en el hígado su transformación en glucosa. De una forma similar, la insulina actúa también sobre las grasas, favoreciendo su utilización por las células y transformando los ácidos grasos en glucosa para su almacenamiento. Las células β predominan en el centro del islote.
- **Células delta (δ):** Estas células, que aparecen en muy poca proporción, son muy desconocidas y no se sabe cuál es su función, pero se ha comprobado que contienen somatostatina, la cual inhibe la liberación de insulina y otras hormonas.
- **Células PP:** Estas células secretan el polipéptido pancreático.

INSULINA

La insulina es una hormona peptídica compuesta por 51 aminoácidos y un peso de 5.805 Daltons, sintetizada, empaquetada y secretada en las células β pancreáticas.

La molécula de insulina está formada por dos cadenas polipeptídicas, una de 21 aminoácidos (cadena α) y otra de 30 aminoácidos (cadena β), unidas por dos puentes disulfuro. Existen pequeñas variaciones entre las diferentes especies en cuanto a la estructura química, pero las funciones son idénticas.

Las funciones de la insulina son muy variadas. Aunque las más conocidas se relacionan con el metabolismo de los carbohidratos, no son de menor importancia las que ejerce sobre el metabolismo lipídico o el de las proteínas. En general, la insulina es una hormona que estimula los procesos anabólicos e inhibe los catabólicos. A corto plazo, aumenta la oferta de sustratos en el interior celular para el almacenamiento de energía y, a medio plazo, provoca un incremento de las actividades enzimáticas relacionadas con la formación de reservas energéticas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En la sangre circula casi por completo de forma libre, tiene una semidesintegración plasmática media del orden de 6 minutos, de modo que desaparece de la circulación en un plazo de 10 a 15 minutos. Salvo la parte que se une a los receptores en las células diana, el resto se degrada por la enzima insulinasa, sobre todo en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Esta rápida eliminación del plasma es importante porque es fundamental para poder activar e inactivar rápidamente el sistema regulador mediado por esta hormona.

Síntesis y secreción

El gen responsable de la síntesis de la insulina está en el brazo corto del cromosoma 11. El primer péptido de su síntesis es la pre-proinsulina. En el retículo endoplásmico se pliega espacialmente con dos puentes disulfuro, formándose la proinsulina. En el aparato de Golgi se estructura una membrana alrededor de un número de moléculas, constituyendo un gránulo. Por la acción de enzimas proteolíticas, la pro-insulina genera cantidades equimolares de insulina y péptido C (figura 57.3). Adicionalmente, existe captación de zinc, formándose moléculas de zinc-insulina.

La progresión de los gránulos hacia la membrana plasmática se hace a través de microtúbulos impulsados por filamentos ciliares contráctiles y gradientes de potencial electroquímico. Los gránulos se fusionan a la membrana celular y son secretados por exocitosis. La insulina en forma de monómeros, junto al péptido C, son difundidos hacia los capilares en forma equimolar. También existe una pequeña secreción de proinsulina (10 % de la insulina). El proceso de la secreción de insulina implica la fusión de los gránulos secretores con la membrana celular y la exocitosis de la insulina, el péptido C y la proinsulina.

La secreción basal de insulina (no estimulada) es pulsátil, con una periodicidad de 9 a 14 minutos. La pérdida de la secreción pulsátil es uno de los primeros signos de disfunción de las células β en los pacientes destinados a tener diabetes tipo 1.

El principal regulador de la secreción de la insulina es la glucosa, que actúa directa e indirectamente mediante el aumento de la acción de otros secretagogos de insulina. La glucosa es absorbida por las células β a través de transportadores de glucosa (GLUT2), cuya expresión se ve incrementada por la exposición crónica a elevadas concentraciones de glucosa. La glucosa es después fosforilada por una glucoquinasa específica de los islotes y transformada en glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa actúa como un sensor de glucosa de las células β.

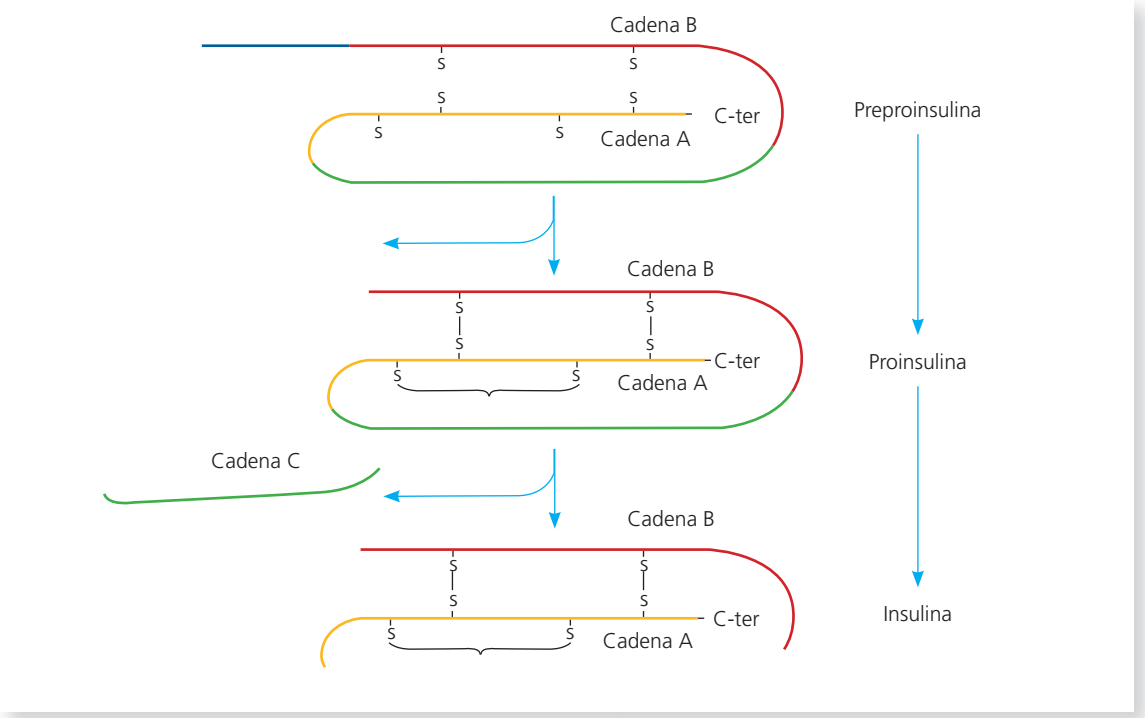


Figura 59.3 Procesamiento intracelular de preproinsulina a insulina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La supresión de uno de los genes de la glucoquinasa en ratones reduce la secreción de insulina, y la supresión de ambos genes causa la muerte perinatal debido a una severa hiperglucemia.

Regulación de la secreción de insulina

La secreción de insulina está regulada por la interacción de sustratos, del sistema nervioso autónomo, de hormonas y de señales intercelulares (paracrinas).

La glucosa, aminoácidos (arginina y leucina), cetoácidos y ácidos grasos constituyen los estímulos primarios que, al metabolizarse, incrementan la concentración de ATP, inhiben los canales de potasio ATP sensibles y favorecen el influjo de calcio al citosol, al abrir sus canales electrosensibles. El calcio se une a una proteína, la calmomodulina, la cual interactúa con otras proteínas como la proteína cinasa C, que a su vez activa el citoesqueleto promoviendo la síntesis de miosina para formar los cilios contráctiles. Los agentes potenciadores como el glucagón, el *glucagon like peptide-1* (GLP-1), la secretina, la pancreozimina, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y la acetilcolina, estimulan la adenilciclasa, incrementando así la concentración de AMP cíclico que a su vez activa las proteínas cinasas AMP dependientes.

Los neurotransmisores adrenalina, noradrenalina y somatostatina, que actúan como inhibidores, ejercen su efecto modulando el metabolismo del inositol en la membrana, generando diacilglicerol, que regula la activación de las proteínas cinasas. El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica. El parasimpático la estimula y el simpático la inhibe. El efecto adrenérgico es complejo, pues la estimulación de los α receptores inhibe la secreción, mientras que la estimulación crónica de los β receptores la incrementa.

Las enterohormonas llamadas incretinas (entre las que destaca el GLP-1 y el GIP secretados en las células L del íleon y K del yeyuno respectivamente), luego de la ingestión de alimentos, estimulan la secreción de insulina mediada por los niveles de la glucemia. Son, por lo tanto, importantes reguladores de la hiperglicemia postprandial.

La interregulación entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glucemia en un estrecho margen fisiológico. La célula β tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios de la glucemia, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional. Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de la glucemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta incrementando la masa celular.

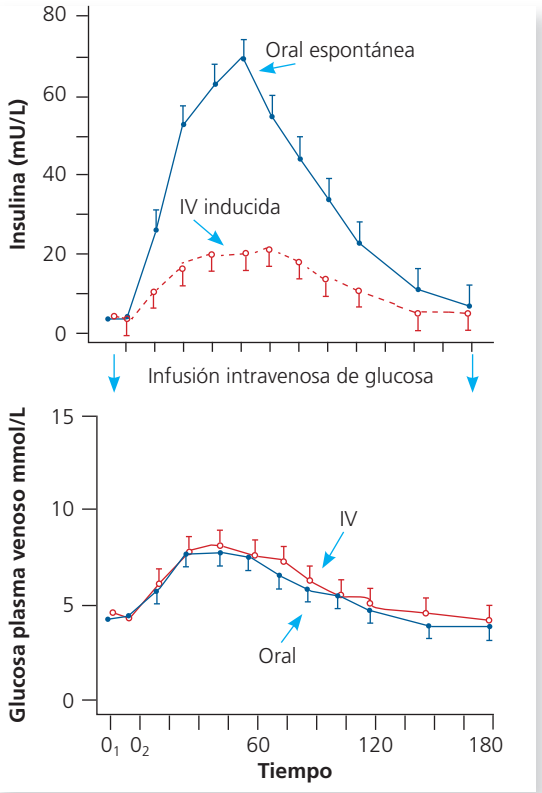


Figura 59.4 La glucosa por vía oral estimula la secreción de insulina de forma más potente que la glucosa por vía intravenosa, debido a las hormonas gastrointestinales con efecto incretínico.

Un incremento en la concentración de glucosa en plasma es el principal estímulo para la secreción de insulina. Hay una fase inicial rápida de secreción, debida al vaciado de los gránulos de almacenamiento, y una segunda fase más lenta, debido a la secreción de hormona de nueva síntesis. Algunos aminoácidos, como la arginina y leucina, son también potentes estimuladores. Después de la ingesta, la insulina aumenta en sangre incluso antes de que haya elevación de glucemia (mecanismo anticipatorio), debido a la acción de las hormonas gastrointestinales denominadas incretinas, las más importantes son el GLP-1 y el GIP. Es el efecto de estas hormonas lo que explica cómo la administración de glucosa por vía oral es un estimulador más potente de la secreción de insulina que la glucosa administrada por vía intravenosa (figura 59.4). La adrenalina y la somatostatina inhiben la liberación de insulina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Efectos metabólicos de la insulina

La acción biológica de la insulina se realiza a través de su interacción con receptores específicos situados en la membrana celular.

El receptor de insulina se compone de 4 subunidades: 2 unidades α, responsables del reconocimiento de la insulina, y 2 unidades β, de ubicación al interior de la membrana, con la función de transmitir el mensaje a los efectores intracelulares (figura 59.5). Los receptores son degradados y resintetizados continuamente. El número de receptores está contrarregulado en forma negativa por la concentración de la insulina y su afinidad se reduce por la acción de otras hormonas, entre las que destacan las catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, corticoides, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario. Se ha podido establecer que el bioefecto máximo de la insulina se puede mantener aun con una concentración del 10 % de receptores.

Para realizar sus efectos en las células diana, la insulina se une con un receptor de membrana; es el receptor activado, y no la insulina, el responsable de los efectos de la hormona. La unión de la insulina al receptor genera la autofosforilación de las unidades β (en posición tirosina), lo que activa factores de transcripción y proteínas cinasas que estimulan o inhiben la transcripción genética y la acción de enzimas involucradas en el metabolismo de sustratos, inducen translocación de proteínas, aumentan la síntesis de proteínas y el transporte de glucosa, de aminoácidos y de iones.

La insulina, directa o indirectamente, afecta a la función de prácticamente todos los tejidos en el cuerpo. Sin embargo, nos centraremos en los efectos metabólicos de la insulina en los tres tejidos en los que sus acciones biológicas son más importantes, dado que son los responsables del almacenamiento de energía: el hígado, músculo y tejido adiposo.

LA INSULINA EN EL METABOLISMO

La insulina en el metabolismo de la glucosa

La glucosa se obtiene a partir de tres fuentes: la absorción intestinal de los alimentos, la glucogenólisis (degradación del glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de precursores derivados de hidratos de carbono, proteínas y metabolismo de las grasas).

Una vez transportada a las células, la glucosa puede ser almacenada como glucógeno o puede

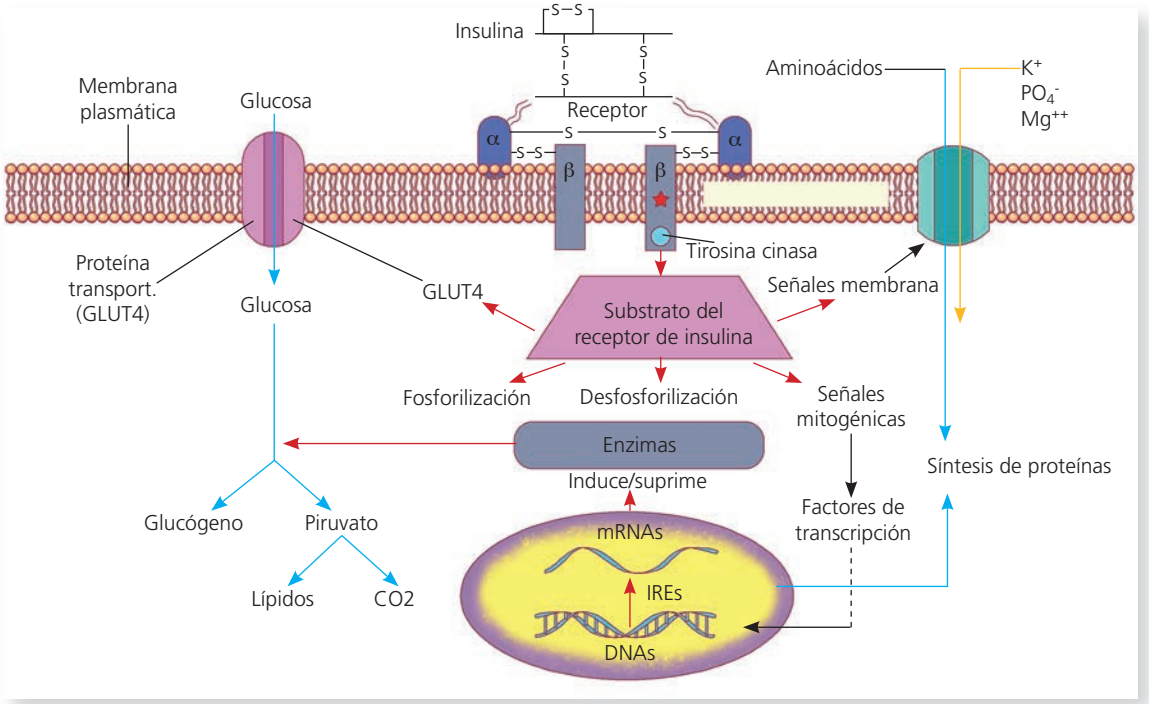


Figura 59.5 El receptor de insulina y un esquema general de los cambios resultantes de su activación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

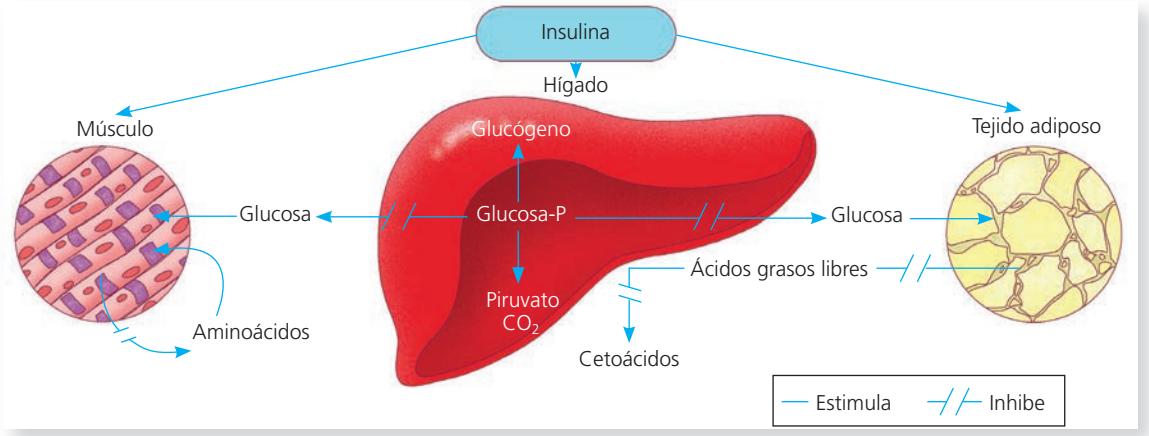


Figura 59.6 Resumen esquemático de las principales acciones de la insulina en el músculo, hígado y tejido adiposo.

transformarse en piruvato tras la glucólisis. El piruvato se reduce a lactato y se puede transaminar para formar alanina o convertirse en acetil coenzima A (CoA). La acetil-CoA puede ser oxidada en el ciclo del ácido tricarboxílico a dióxido de carbono y agua, convertida a ácidos grasos para el almacenamiento como triglicérido o ser utilizada para la síntesis de colesterol.

La insulina tiene una serie de efectos sobre el metabolismo de la glucosa, incluyendo: 1) la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis; 2) el aumento del transporte de glucosa en grasa y músculo; 3) el aumento de la glucólisis en la grasa y el músculo; 4) la estimulación de la síntesis de glucógeno (figura 59.6).

La producción de glucosa

Aunque la glucogenólisis puede ocurrir en la mayoría de los tejidos del cuerpo, solamente el hígado y los riñones expresan la enzima glucosa-6-fosfatasa, la cual es requerida para la liberación de glucosa en el torrente sanguíneo. El hígado y los riñones también contienen las enzimas requeridas para la gluconeogénesis. De los dos órganos, el hígado es responsable de la mayor parte de la producción de glucosa. El riñón suministra únicamente del 10 al 20 % de la producción de glucosa después de una noche de ayuno. Por lo tanto, el hígado es un objetivo principal de la acción de la insulina en la regulación de la producción de glucosa.

La insulina actúa directamente para limitar la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la glucógeno fosforilasa, la enzima glucogenolítica, pero también actúa indirectamente para disminuir la gluconeogénesis hepática. Las acciones indirectas de la insulina implican varias vías: 1) disminución en el flujo de precursores gluconeogénicos y ácidos grasos libres en el hígado; 2) inhibición de la secreción de glucagón, en parte por la inhibición directa del gen de glucagón en las células α pancreáticas; 3) cambios en la entrada neural para el hígado.

Utilización de la glucosa

La insulina estimula la captación de glucosa por el músculo esquelético y la grasa. En estos tejidos, el transporte de glucosa a través de la membrana de las células depende del transportador de glucosa 4 (GLUT-4). Este transportador de glucosa está en el citoplasma de estas células; una señal procedente de los niveles de insulina provoca una translocación de GLUT-4 a la membrana celular, donde se facilita la entrada de glucosa en estos tejidos (por ejemplo, después de una comida). Algunos estudios en ratones han demostrado la complejidad en el control de la homeostasis de la glucosa, lo que sugiere que la captación de glucosa en el músculo esquelético también puede ocurrir a través de un aumento de GLUT-4 independiente de los niveles de insulina.

En condiciones euglicémicas, la mayor parte de la captación de glucosa mediada por la insulina se produce en el músculo, y la captación por el tejido adiposo contribuye menos del 10 %. Sin embargo, el tejido adiposo también promueve indirectamente la utilización de glucosa a través de la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina. Esto ocurre a través del mecanismo de sustratos que compiten, debido a que la disminución de la disponibilidad de ácidos grasos libres como fuente de combustible favorece el aumento de la captación de glucosa y su metabolismo en el músculo. La insulina también promueve la eliminación de glucosa dentro de las células a través

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de sus efectos sobre la síntesis de glucógeno y la descomposición de la glucosa (glucólisis).

La insulina aumenta la actividad de la glucógeno sintetasa en varios tejidos, incluyendo el tejido adiposo, muscular e hígado. Sin embargo, esta acción de la insulina no da lugar a la síntesis neta de glucógeno, a menos que la glucógeno fosforilasa esté fuertemente inhibida. La insulina estimula la tasa de glucólisis en el músculo esquelético y el tejido adiposo mediante el aumento de la actividad de dos enzimas clave en la ruta glucolítica, la hexoquinasa y la fosfofructoquinasa 6.

La insulina en el metabolismo de los lípidos

La insulina sirve para coordinar el uso de combustibles alternativos (glucosa y ácidos grasos libres), para satisfacer las demandas de energía del organismo durante los ciclos de alimentación y ayuno y en respuesta al ejercicio. En el estado postprandial, cuando la glucosa está disponible en abundancia, la secreción de insulina aumenta, lo que promueve el almacenamiento de triglicéridos en las células grasas. Esto se logra a través de varios mecanismos:

- La insulina aumenta el aclaramiento de los quilomicrones ricos en triglicéridos (por ejemplo, los formados después de una comida mixta) a través de la estimulación de la lipoproteína lipasa. Esta enzima, que se encuentra en el endotelio de los capilares del músculo y de la grasa, hidroliza los triglicéridos presentes en las lipoproteínas circulantes. Los ácidos grasos generados son entonces empleados por el músculo o la grasa, donde son oxidados o almacenados, respectivamente. La insulina activa la lipoproteína lipasa del tejido adiposo, pero inhibe la misma enzima en el músculo esquelético. Este efecto específico desvía los triglicéridos del músculo al tejido adiposo para su almacenamiento.
- La insulina estimula la reesterificación de ácidos grasos libres en triglicéridos dentro de las células de grasa. Esto se logra indirectamente a través de un aumento del transporte de glucosa en las células de grasa, un proceso dependiente de la insulina. La actividad glicolítica dentro de las células de grasa se incrementa, dando lugar a un aumento de los niveles del metabolito resultante de la glicólisis, glicerol-3-fosfato, que se utiliza en la esterificación de ácidos grasos libres en triglicéridos.
- La insulina inhibe la lipólisis de los triglicéridos almacenados mediante la inhibición de la lipasa sensible a las hormonas, la enzima que cataliza la etapa limitante de la velocidad en la lipólisis. Los estudios sugieren que la insulina activa una proteína fosfatasa que, posteriormente, desfosforila e inactiva la lipasa sensible a hormonas. Un segundo mecanismo implica una fosfodiesterasa sensible a la insulina, que disminuye los niveles de AMPc intracelular, inhibiendo así la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico responsable de la fosforilación y la activación de la lipasa sensible a hormonas. El efecto general de un mayor almacenamiento de triglicéridos y disminución de la lipólisis es la disminución del flujo de ácidos grasos libres en el hígado. Aunque indirectamente, esto parece ser una potente acción reguladora de la insulina en la reducción de la gluconeogénesis hepática y la producción de glucosa hepática.

La insulina en el metabolismo de cuerpos cetónicos

En condiciones hipoinsulinémicas, como el ayuno prolongado o la diabetes mellitus no controlada, la movilización de la grasa se acelera en gran medida, lo que resulta en un exceso de ácidos grasos libres en el hígado. En esta situación, el hígado sintetiza cuerpos cetónicos debido al abundante suministro de acetil-CoA, un subproducto de la incompleta β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Estos cetoácidos (acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona) pueden ser utilizados como combustible por los tejidos extra-hepáticos, principalmente el músculo esquelético y el corazón. En condiciones extremas, el cerebro también utiliza los cuerpos cetónicos como combustible.

La insulina reduce potentemente las concentraciones circulantes de cuerpos cetónicos a través de varios mecanismos. Como se señaló anteriormente, la insulina inhibe la lipólisis, lo que provoca una disminución de ácidos grasos libres. Además, la insulina inhibe directamente la cetogénesis en el hígado, lo que puede explicar la resistencia a la cetosis que se produce en los sujetos obesos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a pesar de sus elevadas concentraciones de ácidos grasos libres plasmáticos.

La insulina en el metabolismo de proteínas

La insulina aumenta la retención de nitrógeno y la acumulación de proteínas, también facilita el transporte de aminoácidos en los hepatocitos, músculo esquelético y fibroblastos, y aumenta el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

número y la eficiencia de los ribosomas. En general, estas acciones promueven un aumento en la síntesis de proteínas. La insulina también inhibe la degradación de las proteínas.

Mediante la inhibición de la gluconeogénesis, la insulina mantiene la disponibilidad de los aminoácidos como sustratos para la síntesis de proteínas. Por lo tanto, la insulina favorece la síntesis de proteínas a través de mecanismos directos e indirectos.

EFECTOS PARACRINOS DE LA INSULINA

La secreción de insulina se produce en estrecha proximidad a otras células secretoras de hormonas de los islotes pancreáticos, a saber, las células α y δ, que secretan glucagón y somatostatina, respectivamente. La insulina tiene efectos paracrinos en estas células vecinas. Además, los estímulos de la secreción de insulina, tales como las concentraciones elevadas de glucosa y de aminoácidos séricos, pueden alterar directamente la secreción de estas otras hormonas. Estas alteraciones pueden, a su vez, modular los efectos endocrinos de la insulina.

Por ejemplo, las primeras células diana en ser alcanzadas por la insulina son las células α, situadas en la periferia de cada uno de los islotes pancreáticos. La insulina disminuye la secreción de glucagón en las células α, que a su vez disminuye muchos de los efectos metabólicos de la insulina. Además, la hiperglucemia en sí estimula la secreción de somatostatina, que actúa sobre las células α para disminuir la secreción de glucagón. Por el contrario, los aminoácidos aumentan la secreción de glucagón, así como la secreción de insulina. Por lo tanto, el tipo y cantidades de hormonas que los islotes secretan en respuesta a una comida dependen de la proporción de hidratos de carbono y proteínas ingeridos.

OTRAS ACCIONES DE LA INSULINA

Está cada vez más claro que la insulina tiene acciones más allá del ámbito del metabolismo energético, incluyendo acciones en la esteroidogénesis, la función vascular, la fibrinólisis y el crecimiento.

Esteroidogénesis. La resistencia a la insulina es común en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, un trastorno que se caracteriza por hiperandrogenismo y anovulación crónica. La hiperinsulinemia resultante estimula la secreción ovárica de andrógenos, tanto directa como indirectamente, mediante la estimulación de la hormona luteinizante (LH) o el aumento de los receptores de LH de ovario. Estudios *in vitro* e *in vivo* utilizando fármacos sensibilizadores a la insulina apoyan las conclusiones anteriores.

Función vascular. La insulina tiene propiedades vasodilatadoras, probablemente, ejercidas a través de la activación de la producción de óxido nítrico en el endotelio. La insulina estimula la liberación de óxido nítrico endotelial que se produce de una manera independiente del calcio y está mediado a través de la proteína quinasa B. Sin embargo, concomitante con sus efectos vasoprotectivos a través de la producción de óxido nítrico, la hiperinsulinemia también puede tener efectos deletéreos vasculares a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP), que estimula la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares.

Fibrinólisis. Los estudios epidemiológicos sugieren que la disminución de la fibrinólisis se asocia con la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia. En estudios tanto *in vitro* como *in vivo* con animales, la insulina estimula, en las células del músculo liso vascular, la producción del activador de plasminógeno inhibidor-1 (PAI-1), que inhibe la fibrinólisis.

Crecimiento y cáncer. La secreción y acción normal de la insulina es fundamental para el crecimiento normal. A través de sus efectos anabólicos en proteínas y metabolismo de los lípidos, y sus interacciones con otros mediadores de crecimiento (tales como factor de crecimiento similar a la insulina [IGF] -1 y -2) y sus receptores, la insulina juega un papel importante en la regulación del crecimiento. Desde el punto de vista patológico, existen evidencias de que la insulina contribuye al desarrollo de varios cánceres, incluyendo el colorrectal, de ovario y cáncer de mama. Los receptores de insulina e IGF-1 se sobreexpresan con frecuencia en las células epiteliales del cáncer de mama. Esta sobreexpresión puede conferir una ventaja de crecimiento selectiva a las células de cáncer de mama, especialmente en presencia de hiperinsulinemia. Estudios transversales y prospectivos han encontrado una asociación entre las concentraciones de insulina en suero más

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

elevadas en ayunas y el aumento del riesgo de padecer cáncer de mama.

GLUCAGÓN

El glucagón es secretado por las células α de los islotes, que comprenden solamente el 10 % del volumen total. En los roedores, las células α se encuentran en el borde o en el revestimiento del islote, junto a las células β secretoras de insulina, lo que sugiere una interacción local.

El glucagón está formado por una cadena polipeptídica de 29 aminoácidos, carente de puentes disulfuro. Se sintetiza, al igual que la insulina, en forma de pre-proglucagón, en este caso en las células α de los islotes pancreáticos.

Las funciones del glucagón sobre el metabolismo de los carbohidratos son opuestas a las de la insulina. Básicamente, el glucagón estimula la glucogenólisis en el hepatocito y la gluconeogénesis, siendo por tanto una hormona hiperglucemiante. En cuanto al metabolismo lipídico, el glucagón dirige los ácidos grasos libres que entran al hepatocito hacia la β-oxidación, considerándose por este motivo una hormona cetógena. En el tejido adiposo, estimula a la lipasa hormono-sensible, aumentando la lipólisis y el envío de ácidos grasos al hígado. En el riñón, el glucagón inhibe la reabsorción tubular de sodio. En general, podemos afirmar que el glucagón es una hormona catabólica y la insulina una hormona anabólica.

Biosíntesis

El glucagón, como otras hormonas polipeptídicas, está codificado por un gen prepro. El gen preproglucagón tiene seis exones, uno de los cuales codifica un precursor de glucagón y otros dos exones codifican los precursores de péptido similar al glucagón (GLP) -1 y GLP-2, respectivamente. Aunque el glucagón eleva la glucosa en la sangre, el GLP -1 es mejor conocido por su capacidad para estimular la liberación de insulina, que tiene el efecto contrario sobre la glucosa en la sangre. Curiosamente, el GLP-1 y sus análogos, utilizados para tratar la diabetes, también inhiben la secreción de glucagón, que probablemente contribuye a su efecto reductor de la glucosa. El péptido similar al glucagón-2 (GLP-2) no tiene ninguno de estos efectos, sino que promueve el crecimiento de las células del epitelio intestinal. La estructura primaria de las tres hormonas está altamente conservada en todos los mamíferos, lo que sugiere una conservación de la actividad biológica.

El producto del gen de proglucagón que predomina depende del tejido. En las células α de los islotes pancreáticos, la forma biológica liberada es una hormona de 29 aa, aunque un fragmento de proglucagón mayor también es liberado por estas células. Su secuencia incluye tanto GLP-1 como GLP-2, pero estas secuencias están flanqueadas por aminoácidos que hacen que ambos productos sean biológicamente inactivos. En las células L del intestino delgado y grueso, ocurre lo contrario: el GLP-1 y GLP-2 se escinden de la secuencia de proglucagón en sus formas biológicamente activas y son liberados. También se libera la secuencia restante de la molécula de proglucagón, pero incluye los aminoácidos que flanquean el glucagón y lo hacen biológicamente inactivo. La diferencia de los productos secretados del gen de proglucagón se debe a diversos procesamientos postraduccionales mediados, presumiblemente, por diferentes enzimas.

Regulación

La secreción de glucagón también está regulada por sustratos, por el sistema nervioso autónomo, por hormonas y por señales intercelulares. La concentración de la glucosa es la señal fisiológica fundamental: niveles bajos la estimulan, mientras que la elevación de la glucosa, la inhibe. Los aminoácidos estimulan la secreción de glucagón. Tanto el sistema vagal como el simpático y el péptido, inhibidor gástrico en concentraciones fisiológicas, también son estimuladores. Posiblemente mediante mecanismos paracrinos, la insulina y la somatostatina ejercen un efecto inhibidor. La falta de inhibición de la secreción de glucagón en condiciones de hiperglicemia secundarias a insuficiencia insulínica se debe a una reducción de efecto inhibitorio de la insulina, que en condiciones normales se efectúa a través del sistema venoso portal y por acción paracrina.

El glucagón pancreático parece ser degradado fundamentalmente en el riñón, ya que en la insuficiencia renal existe una importante elevación de sus niveles séricos.

Se han identificado receptores específicos para glucagón y es muy probable que gran parte de sus efectos biológicos se deban a la interacción hormona-receptor, estimulando la adenilciclasa, AMP cíclico e inducción de proteínas cinasas.

Acciones en el hígado

El principal órgano de acción fisiológica de glucagón es el hígado, por varias razones, aunque

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tiene acciones menores sobre el tejido adiposo (figura 59.7). En primer lugar, el hígado está expuesto a elevadas concentraciones de glucagón. El glucagón se secreta en la vena porta y es parcialmente extraído por el hígado antes de que se diluya por la sangre. En segundo lugar, los niveles sistémicos de glucagón endógeno están, por lo general, por debajo de los necesarios para afectar a los receptores de glucagón en el tejido adiposo y provocar la lipólisis. Además, el glucagón no tiene ningún efecto apreciable sobre la glucogenólisis muscular. Por último, los niveles de glucagón en la vena portal son lo suficientemente altos como para activar los abundantes receptores de glucagón hepáticos. Estos receptores están acoplados a proteína G, que activan la adenilato ciclasa a través de su subunidad α. El aumento resultante de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico hepático activa la proteína quinasa A que, a su vez, fosforila las enzimas necesarias para activar glucogenólisis en el hígado.

Acciones sobre el metabolismo de la glucosa

Los niveles basales de glucagón en la vena porta son suficientes para mediar en las tres cuartas partes de la producción de glucosa en ayunas, tanto en animales como en humanos. Sin embargo, este grado de estimulación depende de los niveles bajos de insulina en el estado de ayuno. Aunque el glucagón aumenta las enzimas hepáticas de la gluconeogénesis, la contribución de la gluconeogénesis a la producción basal de glucosa es generalmente de menor importancia en grandes animales y seres humanos. Solamente cuando el ayuno es bastante prolongado, hay una movilización importante de los precursores necesarios para la gluconeogénesis.

Los aumentos de glucagón endógeno por encima del nivel de ayuno también estimulan potentemente la producción hepática de glucosa, en gran parte a través de la glucogenólisis. Por ejemplo, incrementos de glucagón de solo 10 pg/ml aumentan la producción de glucosa hepática en un 25 %.

El efecto del glucagón en la producción de glucosa hepática se ha descrito como evanescente, porque parece implicar un efecto transitorio, en lugar de uno sostenido. De hecho, la producción de glucosa hepática en respuesta a un aumento escalonado del glucagón es un pico rápido seguido de uno menor, pero más sostenido. De hecho, parte del efecto evanescente del glucagón se debe a que el aumento de la glucosa en plasma y su estimulación de la secreción de insulina inhiben la producción de glucosa hepática. Sin embargo, esta inhibición por retroalimentación clásica de una vía metabólica por su producto final explica solamente una parte del efecto evanescente; la mayoría parece ser una regulación a la baja de la vía rápida de señalización de glucagón intrahepática. No obstante, el hecho de que la supresión de la secreción de glucagón basal suprime marcadamente la producción de glucosa en ayunas, refuerza la idea de que el glucagón es un estimulante crónico de la producción de glucosa hepática. De hecho, la velocidad con la que la inhibición de la secreción de glucagón disminuye la producción de glucosa hepática es similar a la velocidad con que se estimula la producción de glucosa hepática.

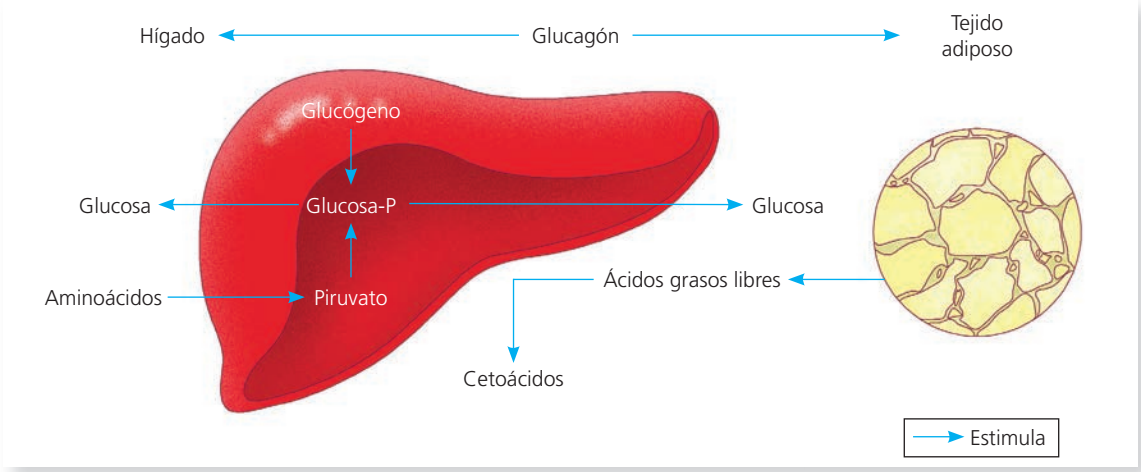


Figura 59.7 Resumen esquemático de las principales acciones del glucagón en el hígado y tejido adiposo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

MECANISMO DE RESPUESTA DEL GLUCAGÓN A LA HIPOGLUCEMIA

Se han propuesto tres mecanismos diferentes de respuesta de las células α para explicar su respuesta a la hipoglucemia:

1) Un efecto directo de la hipoglucemia para estimular las células α pancreáticas. Aunque bajos niveles de glucosa *in vitro* aumentan la secreción de glucagón por páncreas perfundidos aislados, exponiendo células α aisladas a bajos niveles de glucosa no se logra estimular directamente la secreción de glucagón. Por tanto, el efecto directo de una bajada de glucosa sobre las células α del islote no parece ser un importante mediador de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia.

2) La liberación de la supresión por la célula β de los islotes. Si las células β de los islotes inhiben la secreción de glucagón de las células α vecinas, entonces el efecto directo de la bajada de glucosa para inhibir la célula β podría contribuir a la respuesta del glucagón a la hipoglucemia. Tal acción inhibidora de la insulina endógena fue propuesta originalmente por Samols y colaboradores y fuertemente apoyada por los datos de Weir y colaboradores. Hay pruebas de que el ácido gamma amino butírico (GABA) y el zinc, secretados ambos desde las células β de los islotes, tienen un rol inhibidor similar. De hecho, la destrucción *in vitro* de las células β de los islotes impide la elevación de glucosa a partir de la estimulación de la secreción de glucagón. Así, la hipótesis de que una "desconexión" de factores de células β inhibitorias ayuda a estimular la secreción del glucagón durante la hipoglucemia se apoya en una variedad de los datos *in vitro*.

3) La estimulación por el sistema nervioso autónomo de las células α. Hay tres entradas autónomas a las células α de los islotes: los nervios simpáticos, los nervios parasimpáticos y la hormona adrenalina circulante, que se encuentra también bajo control neural. Las tres entradas, cuando se activan durante el estrés hipoglucémico, estimulan la secreción de glucagón. De hecho, el bloqueo farmacológico de la neurotransmisión ganglionar, implicado en las tres vías, perjudica notablemente la respuesta del glucagón a la hipoglucemia insulínica en todas las especies, incluyendo primates. Estos datos sugieren que la activación autónoma que acompaña *in vivo* a la hipoglucemia es un importante mediador de la respuesta de glucagón.

SOMATOSTATINA

La somatostatina, además de en el hipotálamo, se sintetiza también en los islotes pancreáticos, en este caso en las células δ. Su principal función a este nivel consiste en reducir la velocidad de la digestión y de la absorción de nutrientes en el tubo digestivo, ralentizando su utilización para impedir cambios bruscos en el nivel de glucemia. Para ello, la somatostatina inhibe la motilidad gástrica, duodenal y de la vesícula biliar; reduce la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, gastrina, secretina y enzimas pancreáticas, e inhibe la absorción de glucosa y triglicéridos en la mucosa intestinal.

Síntesis de somatostatina

La somatostatina aislada originalmente del hipotálamo está ampliamente distribuida en las neuronas del sistema nervioso central y del intestino y en las células delta de la mucosa gástrica, intestinal, del colon y de los islotes de Langerhans.

La prohormona, la pro-somatostatina, es sometida a un proceso de postraducción diferencial y tejido específico que condiciona su expresión. La localización de la somatostatina en órganos cuya función es la digestión, absorción y utilización de los nutrientes recibidos a través de la alimentación ha sugerido que esta hormona juegue un rol en la homeostasis de nutrientes.

Regulación de la secreción de somatostatina

La glucosa estimula su secreción con una relación dosis-respuesta. Igualmente lo hacen los aminoácidos y cuerpos cetónicos. Las enterohormonas (gastrina, colecistokinina, GIP y secretina) estimulan la secreción de somatostatina, mientras el glucagón la inhibe posiblemente por un mecanismo paracrino. Los agentes colinérgicos y β adrenérgicos la estimulan y los α 2 adrenérgicos, la inhiben.

Acciones de la somatostatina

Su principal efecto es modular la absorción intestinal de sustratos, ya que inhibe las funciones endocrinas, exocrinas y motoras del tracto gastroin-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

testinal. Es posible que, de forma indirecta, regule la respuesta proporcional de insulina y glucagón, de acuerdo a los requerimientos, oferta y disponibilidad de sustratos energéticos. Esto se debe a que existe una compleja interregulación entre las tres hormonas, ejerciendo la somatostatina un efecto inhibidor sobre el glucagón e insulina.

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático (PP) se localiza en la periferia de los islotes, junto a las células productoras de glucagón y somatostatina, pero también hay PP en el tracto gastrointestinal, en íleon y colon y en el sistema nervioso central y periférico. Es un péptido de 36 aminoácidos cuya secreción se ve estimulada por la ingestión de proteínas y por la acción vagal. Su función más clara parece consistir en la inhibición de la secreción exocrina del páncreas. También inhibe la secreción biliar y los complejos motores migratorios intestinales.

BIBLIOGRAFÍA

- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Harcourt Brace Fisiología.* 6ª ed., 2009. Elsevier.
- Campbell, J.E. y Drucker, D.J. "Islet alpha cells and glucagon-critical regulators of energy homeostasis". *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11(6): 329-338.
- *Endocrinology*. Internet: UpToDate; 2015. Disponible en: http://www.uptodate.com (Acceso 2015).
- Ganong, W.F. *Review of medical physiology.* 24ª ed., 2012. McGraw Hill.
- Melmed, K.; Polonsky, P.; Reed Larsen, H.M.; Kronenberg, M.D. y Williams, S. *Textbook of Endocrinology*. 12ª ed., 2012. Saunders.
- Silverthon, D.U. *Human Physiology: An Integrated Approach* (Text Component). 6ª ed., 2013. Benjamin-Cummings Publishing Company.
- Thibodeau, G.A. *Estructura y función del cuerpo humano*. 14ª ed., 2012. Elsevier España.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 60

Corteza adrenal

Aura Antunes Colaço

Contenidos:

- **Síntesis hormonal.**
- **Acciones adrenales de la ACTH: transporte, mecanismos de acción, biotransformación y excreción.**
- **Glucocorticoides: su acción en el metabolismo intermediario y sobre los diferentes sistemas orgánicos.**
- **Mineralocorticoides: efectos y mecanismos de acción.**
- **Sistema renina-angiotensina.**
- **Corticoides sexuales.**
- **Síndromes relacionados con la disfunción adrenal.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las glándulas adrenales tienen forma de triángulo y se localizan en el espacio retroperitoneal, sobre el polo anterior de cada riñón. La corteza y la médula de cada glándula adrenal comparten el flujo sanguíneo, la circulación arterial proviene de las arterias diafragmáticas, aorta abdominal y renal. A partir de una sinuosa red capilar, la sangre venosa drena por una única vena, constituyendo un sistema porta intra-adrenal que va desde la corteza a la médula adrenal.

La médula adrenal constituye el 30 % de la masa de la glándula adrenal; es como un ganglio simpático en el cual las neuronas postganglionares perdieron sus axones y se convirtieron en células secretoras. Así, la médula adrenal está constituida por cordones de células granulosas densamente inervadas, que contactan con el sistema venoso. Sus células sintetizan hormonas cuando son estimuladas por fibras nerviosas pre-ganglionares, que alcanzan el órgano a través de los nervios esplácnicos. Las hormonas producidas en la médula adrenal no son esenciales para la vida, pero ayudan al individuo a reaccionar ante emergencias. Por otro lado, las hormonas sintetizadas en la corteza adrenal son esenciales para la vida.

La corteza adrenal está organizada en tres zonas diferentes, del exterior hacia el interior son:

1) Glomerular: la zona más externa, está constituida por cordones de células doblados sobre sí mismos, dando un aspecto glomerular, que continúan con las células de la zona fascicular.
2) Fascicular: la zona intermedia, los cordones celulares se disponen de forma rectilínea y están separados unos de otros por vasos sanguíneos, dispuestos de forma radiada.
3) Reticular: la zona interna, los cordones celulares forman una red en cuyas mallas se disponen los capilares sanguíneos.

Los cordones celulares de la corteza adrenal están formados por células epiteliales con características diferentes en cada una de estas tres zonas.

Las hormonas sintetizadas por la corteza de la glándula adrenal derivan del colesterol, son químicamente clasificadas como esteroides y reciben la designación de corticosteroides. Según su principal función, estas hormonas se clasifican en:

1) Mineralocorticoides: aldosterona y desoxicorticosterona sintetizadas en la zona glomerular; su función principal es la regulación del equilibrio hidroelectrolítico.
2) Glucocorticoides: cortisol y corticosterona sintetizadas en la zona fascicular y reticular; tienen acción antiinflamatoria, participan en numerosos procesos metabólicos y en la respuesta al estrés.
3) Corticosteroides sexuales: dehidroepiandrosterona y androstenediona, sintetizadas en la zona interna; actúan sobre los caracteres sexuales secundarios y tienen efectos más limitados en la función reproductora.

De estos tres grupos, los mineralocorticoides y los glucocorticoides son necesarios para la supervivencia. La secreción adrenocortical es controlada primariamente por la hormona adrenocorticotrópica hipofisaria (ACTH), proveniente de la hipófisis anterior. La secreción de los mineralocorticoides está sujeta a un control independiente de factores circulantes, de los cuales destaca la angiotensina II, péptido sintetizado en la circulación sanguínea con intervención de la renina.

En todas las especies, desde los anfibios hasta al hombre, las hormonas esteroides con 21 átomos de carbono secretadas por el tejido adrenocortical son la aldosterona, el cortisol y la corticosterona, aunque la relación entre el cortisol y la corticosterona varíe. Las aves, las ratas y los ratones secretan casi exclusivamente corticosterona; los perros secretan cantidades idénticas de los dos glucocorticoides; los gatos, las ovejas, los primates y el hombre secretan predominantemente cortisol.

La semejanza estructural existente entre glucocorticoides y mineralocorticoides se evidencia en el solapamiento de sus acciones y en las diferentes actividades en términos de grado y de efecto. Los glucocorticoides ejercen sus efectos mediante su conexión a receptores específicos expresados en los tejidos diana. Se conocen dos tipos de receptores para los glucocorticoides: los receptores de los glucocorticoides y los receptores de los mineralocorticoides. Ambos receptores pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares y están presentes en el citoplasma de las células en la forma inactiva. Esta inactividad está asegurada por moléculas estabilizadoras llamadas chaperonas, en las cuales se incluye la proteína del choque térmico 90-kDa (HSP-90). Tras la unión del glucocorticoide al receptor, el complejo receptor chaperona se disocia, permitiendo que el receptor-glucocorticoide activo se desplace al núcleo, donde sus funciones como factor de transcripción van a modular los eventos genómicos a través de la activación o represión de los genes diana de los glucocorticoides. Esta activación produce la síntesis de RNAm en el núcleo y la subsecuente síntesis de proteínas por los ribosomas. Estas proteínas son esencialmente enzimas, responsables de la respuesta celular. La duración

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de este mecanismo de acción puede variar de horas hasta días.

SÍNTESIS HORMONAL

La velocidad de síntesis de los glucocorticoides está determinada por la cantidad disponible de estas hormonas. En la corteza de la glándula adrenal no existen depósitos de hormonas sintetizadas y disponibles para ser liberadas; los procesos de síntesis son permanentes y el ritmo de estos procesos establece la velocidad de su secreción.

Las hormonas de la corteza adrenal derivan del colesterol y, al igual que este, contienen un núcleo ciclopentanoperidrofenantreno. Los esteroides adrenocorticales y gonadales son de tres tipos: con 21 átomos de carbono, con 19 átomos de carbono y con 18 átomos de carbono. La corteza adrenal secreta mayoritariamente esteroides con 21 y 19 átomos de carbono. Los corticosteroides con 21 átomos de carbono son las hormonas más importantes y son responsables de las funciones endocrinas de la corteza adrenal; de ellos forman parte los glucocorticoides: cortisol, hidrocortisona y mineralocorticoides (aldosterona). De los corticosteroides con 19 átomos de carbono forman parte los androcorticosteroides y los estrocorticosteroides, es decir, los que poseen actividad androgénica.

El colesterol es el compuesto precursor en la síntesis de los corticosteroides. A pesar de que las células de la corteza de la glándula adrenal pueden sintetizar pequeñas cantidades de colesterol a partir del acetato, la mayor parte de los esteroides sintetizados provienen de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en circulación en el plasma. La LDL, que posee elevadas concentraciones de colesterol, se difunde del plasma hacia el espacio intersticial y se une a receptores específicos en vesículas revestidas llamadas *coated pits*. Estas vesículas revestidas entran rápidamente en el interior de la célula por endocitosis, formando vesículas que irán a fundirse con los lisosomas por acción de la lipasa ácida lisosomal; entonces, será liberado el colesterol, que es almacenado en el citoplasma de las células como pequeñas gotas lipídicas esterificadas o es utilizado de inmediato en la síntesis de glucocorticoides.

El primer paso para la síntesis hormonal transcurre en el interior de la mitocondria, pero para esto es necesaria la estimulación por la ACTH. La ACTH activa una estearasa, y el colesterol, que estaba almacenado como pequeñas gotas, es dirigido por la proteína StAR (proteína reguladora de esteroidogénesis aguda) desde el espacio intermembranar a la matriz mitocondrial. En el interior de las mitocondrias, por acción de la desmolasa del colesterol, la cadena lateral del colesterol se escinde por oxidación, originando la pregnenolona. La desmolase del colesterol es una enzima perteneciente al grupo del citocromo P450, también conocida como P450scc o CYP11A1. Es necesario enfatizar que a lo largo de la síntesis hormonal a partir del colesterol, las transformaciones químicas que ocurren en esta molécula resultan siempre de la síntesis de compuestos con un número menor de átomos de carbono.

La pregnenolona, después de abandonar la mitocondria, se desplaza hacia el retículo endoplasmático liso. A este nivel ocurren pequeñas modificaciones de la pregnenolona, y el tipo de hormona sintetizada depende de la implicación de enzimas específicas.

La síntesis del cortisol, el principal glucocorticoide, requiere la intervención de 3 hidroxilasas existentes en la zona fascicular y reticular de la corteza de la glándula adrenal. Estas hidroxilasas actúan secuencialmente en los carbonos C17, C21 y C11 de la pregnenolona. Si la posición C11 es la primera en sufrir hidroxilación, la acción de la 17-a-hidroxilasa ya no será posible y el compuesto continúa hacia la formación de aldosterona. La enzima 17a-hidroxilasa, sintetizada por el retículo endoplasmático liso de las zonas fascicular y reticular, actúa sobre la pregnenolona, originando 17-hidroxipregnenolona. Este compuesto es transformado después en 17-hidroxiprogesterona y este último en 11-desoxicortisol, por la enzima 21-hidroxilasa, otra enzima existente en el retículo endoplasmático liso. El 11-desoxicortisol por acción de la 11b-hidroxilasa, existente en la matriz mitocondrial, origina el cortisol.

La acción de la enzima liasa C17-C20 sobre la 17-hidroxipregnenolona origina la síntesis dihidroepiandrosterona, compuesto formado por 19 átomos de carbono, que por isomerización se transforma en un andrógeno más potente, la androstendiona. La reducción de este último compuesto origina testosterona, esta reacción ocurre solamente con una pequeña fracción de la 17-hidroxipregnenolona disponible; esta es la forma utilizada por la zona reticular para originar un precursor de la testosterona. Sin embargo, la síntesis de andrógenos por la corteza adrenal es poco significativa, porque esta enzima se encuentra en pequeñas cantidades en la corteza adrenal (figura 60.1).

En la región glomerular no existe la enzima 17-hidroxilasa, allí la pregnelona se convierte en progesterona y esta, por intermedio de la acción de la 18-hidroxilasa, se transforma en aldosterona.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

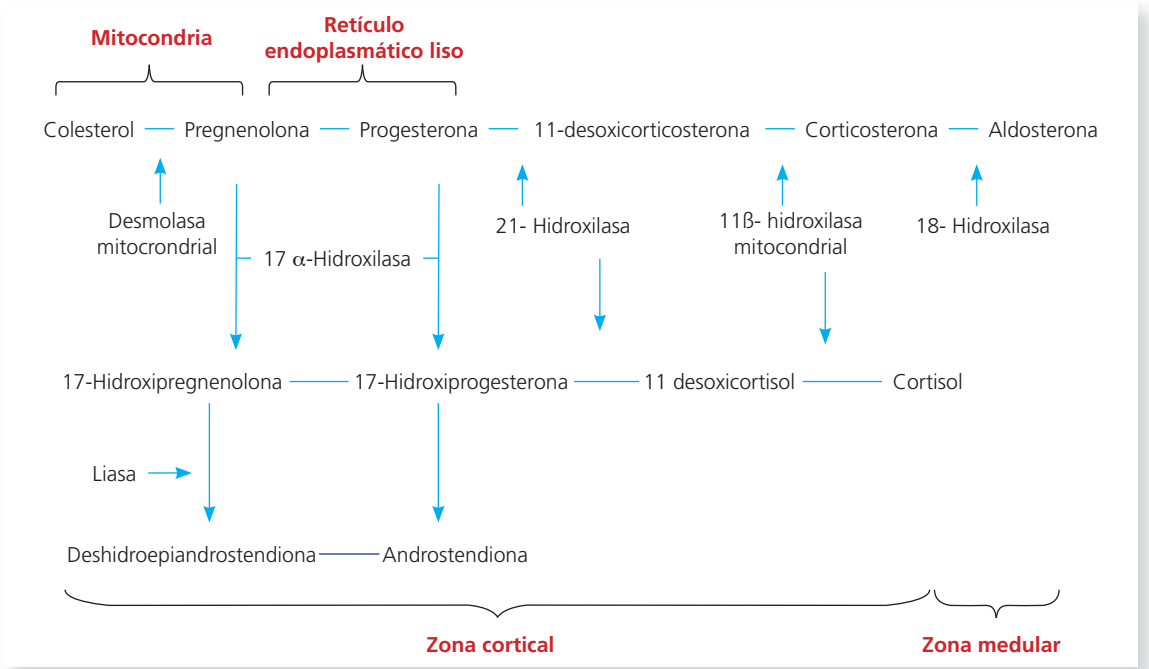


Figura 60.1 Principales vías y enzimas que intervienen en la síntesis de las hormonas adrenales.

ACCIONES ADRENALES DE LA ACTH

La síntesis de los glucocorticoides en la glándula adrenal es estimulada por la hormona ACTH, que se encuentra regulada por la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) y por la arginina vasopresina (AVP); ambas sintetizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo. El núcleo paraventricular del hipotálamo recibe conexiones nerviosas del sistema límbico y de la porción inferior del tronco cerebral. Bajo los estímulos adecuados, estos neuropéptidos son liberados por las neuronas terminales, al nivel de la eminencia mediana en los vasos portales. A través de esta vía de circulación, la CRH y la AVP alcanzan la hipófisis anterior, donde se unen a receptores específicos, receptor CRH1 y AVP 1B, respectivamente. Después de esta conexión, estimulan la liberación de la ACTH, por parte de las células corticotropas, a la circulación sistémica.

La ACTH es sintetizada a partir de la hidrólisis de la pro-opiomelanocortina y la CRH estimula la síntesis de la pro-opiomelanocortina. Los primeros 23 de los 39 aminoácidos que constituyen la molécula de ACTH son esenciales y tienen la misma secuencia en todos los mamíferos, mientras los otros 16 varían entre especies. La ACTH tiene una vida media de 15 minutos. La ACTH estimula la síntesis de los precursores de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Sus acciones son mediadas por el AMPc, siendo la retroalimentación *feedback* negativo controlado por el cortisol. La administración exógena de glucocorticoides sintéticos suprime la secreción de ACTH por *feedback* negativo.

La ACTH se une a los receptores acoplados a la proteína G, o sea, a los receptores de la melanocortina tipo 2 y, a través de modificaciones conformacionales, activan la enzima adenilatociclasa en las células epiteliales de la zona fascicular y reticular. El AMPc, cuya producción aumenta por la activación de la adenilatociclasa, activa varios mecanismos, incluyendo la vía de la proteína cinasa A. La vía de la proteína cinasa A induce la síntesis de glucocorticoides por una vía genómica y una vía no genómica. La ACTH también actúa como factor trófico, estimulando la síntesis local del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), contribuyendo a un aumento del número y tamaño de las células endocrinas adrenales y aumentando su contenido en mitocondrias. Más allá de eso, la ACTH facilita la interacción del colesterol libre con la enzima que participa en su desdoblamiento, porque promueve la captación facilitada del colesterol a partir de las LDL; activa la proteína cinasa dependiente del AMPc que, por su parte, activa el colesterol estearasa, con lo que se obtiene el colesterol libre necesario para la síntesis hormonal. En los ribosomas, la ACTH estimula la síntesis de la proteína que transporta el colesterol a la matriz mitocondrial. La ACTH también activa los fosfolípidos de membrana, desempeñando un papel secundario.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A través de estas acciones, la ACTH controla una etapa limitante de la síntesis, es decir, la interacción del colesterol libre con la desmolasa mitocondrial. Esta enzima es la responsable de la ruptura de la cadena lateral del colesterol y, consecuentemente, estimula la síntesis de todos los corticoides adrenales. La ausencia de ACTH conduce a la atrofia de la corteza adrenal.

En el hombre, el patrón de secreción de la ACTH, y consecuentemente de glucocorticoides en la sangre, está relacionado tanto con la ingesta de alimentos como con la duración de horas-luz y horas de sueño. Por ejemplo, la secreción del cortisol aumenta marcadamente durante el sueño, alcanzando el nivel máximo antes del despertar; es decir, en las primeras horas de la mañana. Después, disminuye progresivamente hasta alcanzar un nivel mínimo al final de la tarde (ritmo circadiano). Los centros hipotalámicos también son activados por estrés físico y emocional, temperatura ambiente extrema, fiebre, hipoglucemia, inflamación, dolor, trauma o miedo, llevando a un aumento en la síntesis y liberación de la ACTH y, por tanto, la estimulación de la actividad adreno-cortical, principalmente de la zona fascicular. En los roedores con hábitos nocturnos, la secreción aumenta por la noche. Se considera que en la mayoría de los mamíferos las secreciones también son de naturaleza cíclica, siendo difícil establecer estos patrones porque requiere la recogida de numerosas muestras de sangre.

Transporte

Siendo los glucocorticoides moléculas esteroides, es fácil de comprender que sean lipofílicos e hidrofóbicos. En la sangre pueden circular de dos formas: libres o unidos a las proteínas transportadoras. Como es evidente, la fracción libre de los corticoides es la biológicamente activa. Esta fracción libre puede:

- Circular en el líquido intersticial que rodea las células.
- Atravesar la membrana celular.
- Realizar la retoalimentación negativa de la secreción de la ACTH.
- Regular fácilmente sus concentraciones.

La unión de los glucocorticoides a la proteína de transporte confiere algunas ventajas:

- Constituye un reservorio regulable de la hormona inactiva. El complejo hormona proteína está en equilibrio dinámico y se disocia en los medios biológicos.
- Como las proteínas transportadoras no son filtradas por el riñón, no se pierde en la orina.
- Los glucocorticoides quedan protegidos de captación y metabolización hepática.

Los glucocorticoides circulan unidos mayoritariamente a la transcortina, una alfa-2 globulina. El 15 % circula unidos a la albúmina y entre el 5 al 10 % circula libremente. La elevada conexión de los glucocorticoides a las proteínas plasmáticas retarda su eliminación del plasma, así el cortisol tiene una vida media larga de aproximadamente 60 a 90 minutos. La síntesis de la transcortina se produce a nivel hepático y es estimulada por los estrógenos y por las hormonas de la tiroides. Esta proteína está elevada durante la preñez y disminuida en los enfermos con patología hepática, hipotiroidismo y enfermedad renal.

Los diferentes tipos de unión entre hormonas y sus transportadores influyen en la vida media de cada tipo de hormona y, consecuentemente, en sus funciones. Por ejemplo, la aldosterona produce acciones rápidas y vitales en las concentraciones plasmáticas de potasio, mientras que los glucocorticoides producen efectos lentos pero duraderos.

Mecanismo de acción

Los glucocorticoides entran en la célula por difusión pasiva, no necesitando de un transportador específico, y se unen a su receptor intracelular, un polipéptido de cadena simple con 777 aminoácidos, formando el complejo esteroide receptor. De esta unión resulta una alteración conformacional del receptor, denominada como transformación o activación, con la pérdida de una proteína integrante del mismo llamada proteína 90 del schock térmico; después ocurre la dimerización del complejo y su translocación al núcleo, para interactuar con la cromatina nuclear y modular la transcripción de genes específicos. La secuencia de ADN en la región reguladora de genes con la cual se conecta el complejo esteroide-receptor se denomina región correspondiente a los glucocorticoides. Después de esta conexión se inicia la transcripción de segmentos específicos del ADN, esto conduce a la síntesis del ARNm pertinente, que producirá la síntesis de las enzimas que afectan a las funciones celulares. Los efectos específicos de los glucocorticoides sobre las funciones celulares resultan del aumento o disminución de la síntesis proteica, es decir, la transcripción y síntesis de proteínas específicas estimulada por los corticoides. El efecto del tipo anabólico ocurre en numerosos órganos y tejidos, por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ejemplo en el hígado, pero en otros tejidos como el tejido linfoide el efecto final es catabólico.

Biotransformación y excreción

El principal órgano de la biotransformación de los glucocorticoides es el hígado, pero otros órganos también intervienen en este proceso, específicamente el riñón. La primera etapa de la biotransformación de los glucocorticoides consiste en su reducción, siendo transformados en tetrahidroconjugados. Después son esterificados con sulfatos y conjugados con el ácido glucorónico, transformándose en compuestos hidrosolubles, que son eliminados mayoritariamente por la orina y en menor proporción por la bilis y las heces. Solo el 1 % del cortisol es excretado en la orina en su forma activa. La tasa de biotransformación hepática de los glucocorticoides está disminuida en patologías hepáticas, en situaciones de estrés y en los procedimientos quirúrgicos.

GLOCUCORTICOIDES

El tipo de glucocorticoides secretados varía entre especies. El cortisol es el principal glucocorticoide sintetizado en el caballo, cerdo, perro y gato, siendo la corticosterona en el caso de los roedores. En los rumiantes son secretadas cantidades idénticas de cortisol y de corticosterona. Los glucocorticoides tienen actividad sistémica e intervienen en el metabolismo de la mayoría de las células del organismo. Regulan los procesos que permiten a los animales su adaptación a las alteraciones existentes en el medio ambiente, participando en el mantenimiento del equilibrio fisiológico, es decir, colaboran en la homeostasis.

Las acciones de los glucocorticoides muchas veces están relacionadas con el efecto denominado de homeorresis, proceso que hace referencia a la prioridad funcional que ocurre cuando es necesario asegurar un flujo de nutrientes hasta un determinado órgano.

La variedad de los efectos inducidos por los glucocorticoides es grande, tanto como distintos son los tejidos del organismo. Esto se debe a que al estimular la síntesis de proteínas específicas, cada tejido responde de una forma particular. Las acciones de los glucocorticoides son tan complejas que hacen difícil su clasificación. Pueden ser anabólicas, catabólicas, reguladoras, inhibidoras, estimuladoras o facilitadoras, en función del tejido implicado. Muchas de estas respuestas solo son observadas ante el exceso o deficiencia de la hormona.

Acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario

Los glucocorticoides, principalmente el cortisol, tienen efecto metabólico sobre los hidratos de carbono, proteínas y lípidos (figura 60.2).

Hidratos de carbono

Los glucocorticoides son necesarios para mantener constantes los niveles séricos de glucosa entre horas. Los glucocorticoides estimulan la actividad de las enzimas hepáticas envueltas en la gluconeogénesis y en la glucogénesis, como la piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, las cuales elevan naturalmente las concentraciones sanguíneas de la glucosa y del piruvato. La hiperglucemia resulta de la liberación de la glucosa hepática en respuesta al aumento del glucogénico producido en la gluconeogénesis y por la disminución de la utilización de la glucosa por parte de las células. Esta disminución de la utilización de la glucosa se piensa que puede ser resultado de que los glucocorticoides disminuyen la oxidación del NADH; es decir, el NADH tiene que estar oxidado para reproducir la glucólisis. Más allá de eso, los glucocorticoides provocan una sensibilización hepática a los efectos del glucagón y de las catecolaminas. El aumento de los niveles séricos de la glucosa favorece la glucosuria, al traspasar el umbral renal. En general, los glucocorticoides tienen acciones antiinsulínicas, debido al antagonismo periférico de la acción de la insulina, resultando una disminución de la captación de glucosa por el músculo y tejido adiposo, que muchas veces no se identifican porque ante un aumento de la glucosa sérica se libera insulina que oculta este efecto.

El aumento de la gluconeogénesis ocurre principalmente a partir de aminoácidos, esencialmente de alanina y del glicerol. En los rumiantes, el ácido propiónico es el único ácido graso volátil importante para la gluconeogénesis. Debido a la naturaleza de la dieta de los felinos y a la digestión de los rumiantes, más del 80 % de la glucosa proviene de la gluconeogénesis.

Proteínas

Los glucocorticoides disminuyen el almacenamiento de las proteínas en todas las células del organismo a excepción del hígado; disminuyen la utilización de los aminoácidos para la síntesis proteica, aumentando la desaminación y la conversión de los aminoácidos en glucosa vía gluconeogénesis. Movilizan los aminoácidos de las proteínas, en especial

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

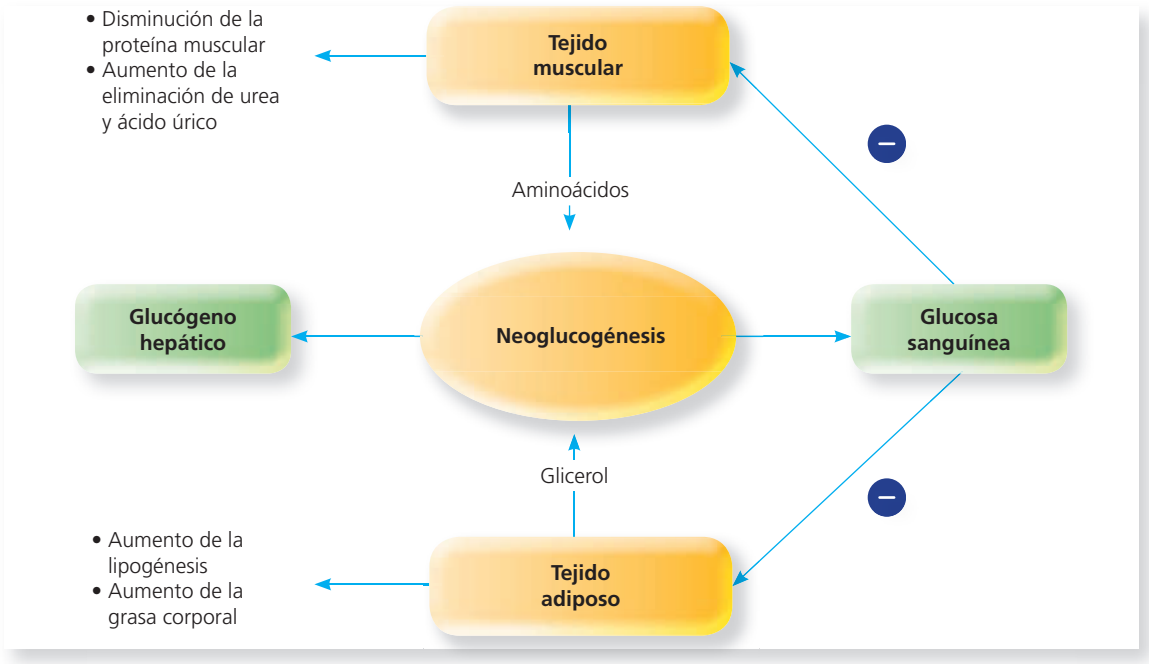


Figura 60.2 Acción de los glucocorticoides en el metabolismo.

del músculo esquelético; disminuyen la captación y la incorporación de aminoácidos en las proteínas musculares, y aumentan la captación hepática de los aminoácidos y la consecuente utilización en la gluconeogénesis. Para esto, los glucocorticoides aumentan y activan las enzimas implicadas en la gluconeogénesis, las desaminasas, las transaminasas y las enzimas implicadas en el ciclo de la urea. El aumento de la actividad de estas enzimas, asociado a la síntesis de glucógeno, permite considerar a nivel hepático que los glucocorticoides tienen un efecto anabólico. El aumento del catabolismo proteico desencadenado por los glucocorticoides provoca un aumento sérico de aminoácidos; con su degradación se eleva la concentración plasmática de urea y, consecuentemente, aumenta el nitrógeno en la orina. Por este mecanismo, la administración medicamentosa de corticoides está indicada para el tratamiento de los enfermos con gota. Se puede decir que el aumento del catabolismo proteico asociado a los glucocorticoides, en una intensidad normal, tiene beneficios fisiológicos, pero el exceso prolongado de glucocorticoides acaba por disminuir las reservas proteicas corporales, particularmente en el músculo, hueso y tejido conjuntivo, provocando debilidad muscular, osteoporosis o estrías cutáneas, respectivamente.

Lípidos

La oxidación, la síntesis, la movilización y el depósito de las grasas están influenciados por los glucocorticoides. Como los glucocorticoides inhiben la entrada de la glucosa en la célula, no permiten la síntesis del glicerofosfato (compuesto esencial para la lipogénesis), produciendo un aumento de los ácidos grasos libres. Además, el cortisol estimula la lipólisis, facilitando la acción de las hormonas activadoras de la lipasa, como el glucagón, la adrenalina y la hormona del crecimiento. Como consecuencia de la insulina liberada se produce la síntesis de grasas, pero con una distribución diferente. Este efecto se observa nítidamente cuando se administran medicamentos con corticosteroides en dosis elevadas, es decir, se observa una redistribución centrípeta de los lípidos, produciendo la deposición de las grasas en el tronco y su remoción en las extremidades. En los perros hay deposición de grasas en el abdomen y en la parte posterior del cuello. Esta redistribución de los lípidos caracteriza el síndrome de Cushing, síndrome hiperfuncional de la glándula adrenal, asociada a la administración exógena crónica de corticosteroides.

Interacciones hormonales

Como regla general, la insulina y el cortisol son antagónicos, excepto sobre los depósitos de glucógeno hepático, que aumentan por la estimulación de estas hormonas. Las acciones de la hormona de crecimiento (GH) producen las somatomedinas o del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), importantes reguladoras del metabolismo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

celular. Cuando las somatomedinas se unen a las proteínas del IGF, se produce la inhibición de sus funciones. La insulina disminuye la síntesis de esta proteína y el cortisol la aumenta. Por lo tanto, hay una doble regulación en la cual la insulina es la principal reguladora. En situaciones de estrés agudo, cuando no hay insulina presente, los glucocorticoides inhiben indirectamente las somatomedinas por aumento de la síntesis de la proteína inhibidora.

Acción permisiva

Solo son necesarias pequeñas cantidades de glucocorticoides para la acción fisiológica de las reacciones metabólicas, a pesar de que los glucocorticoides no desencadenan por sí solos las reacciones metabólicas. Este es denominado efecto permisivo. Los efectos permisivos incluyen la necesidad de la presencia de glucocorticoides para que el glucagón y las catecolaminas ejerzan su efecto calorígeno, y que las catecolaminas realicen también su acción lipolítica, además de desencadenar la broncodilatación.

Acciones de los glucocorticoides sobre los diferentes sistemas orgánicos

Riñón

Los glucocorticoides aumentan el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular (por disminuición de la resistencia preglomerular) y la depuración de agua. Inhibe la secreción de la hormona antidiurética, que es antagonista de la acción en la nefrona distal, por lo tanto inhibe la reabsorción de agua. Por la acción mineralocorticoidea de los glucocorticoides, estos aumentan la reabsorción renal del sodio.

Sistema nervioso central

En el sistema nervioso central, el cortisol altera los patrones del sueño; en exceso el cortisol puede provocar insomnio. En general, los glucocorticoides atenúan la agudeza de los sentidos olfativo, gustativo, auditivo y visual; aunque mejoran la capacidad integradora y generadora de respuestas apropiadas. Alteran el humor y también disminuyen el umbral para la generación de convulsiones.

Acción sobre el hueso

Como ha sido descrito anteriormente, los glucocorticoides ejercen una acción catabólica proteica sobre la matriz ósea. En dosis elevadas provocan desórdenes en el metabolismo óseo, disminuyen la formación y aumentan la reabsorción, que se traduce en osteopenia, pudiendo ocurrir fracturas espontáneas. Los glucocorticoides disminuyen la síntesis de cartílago. También provocan interrupción en el crecimiento e inhibición de la neoformación y remodelación ósea. Como poseen una acción anti-vitamina D, disminuyen la absorción de calcio en el intestino. También favorecen la excreción renal de calcio y del fósforo.

Acción en la glándula mamaria

En la glándula mamaria desarrollada, la insulina estimula la formación de nuevas células epiteliales. Los glucocorticoides regulan la acción lactogénica de la prolactina, ya que participan en la inducción de los genes relacionados con la síntesis de las proteínas de la leche.

Acción en el tracto gastrointestinal

El cortisol tiene varios efectos sobre el tracto gastrointestinal, aumenta la secreción del ácido clorhídrico, pepsina y la tripsina pancreática; disminuye la secreción de moco, por lo que favorece el desarrollo de úlceras gastroduodenales.

Acción en la inflamación y en la alergia

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son complejos y para que puedan observarse estas propiedades es necesario que los glucocorticoides estén presentes en cantidades superiores a las consideradas como fisiológicas. En ciertas respuestas fisiológicas pueden ser segregados valores superiores de glucocorticoides, pero en general estas respuestas solo se observan cuando su origen es exógeno. La administración exógena de corticosteroides inhibe la secreción de ACTH hasta alcanzarse el punto de insuficiencia adrenal severa, que puede ser un problema de salud grave cuando se termina su administración. La mayor parte de la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides resulta de la síntesis de una proteína, la macrocortina, que inhibe la fosfolipasa A2. La fosfolipasa A2 tiene como función liberar el ácido araquidónico que se encuentra esterificado con el carbono de los fosfolípidos de la membrana citoplasmática. Sobre el ácido araquidónico actúan la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, esenciales para la síntesis de las prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente. Si no hay síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos, no se producen las reacciones desencadenadas por estos compuestos, específicamente broncoconstricción,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

aumento de la permeabilidad vascular y reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad.

Los glucocorticoides también estabilizan la membrana lisosomal, por lo que impiden la liberación de sus enzimas proteolíticas y la consecuente producción de sustancias promotoras de la inflamación. No son antagonistas de la formación de histamina, pero impiden su liberación; se presume que esta acción es mediada por el aumento del AMPc celular en el interior de los mastocitos. Inhiben la multiplicación de los fibroblastos y algunas de sus actividades, expresamente la síntesis del colágeno y de la fibronoectina. Este último aspecto evita la formación de adherencias y de tejido cicatricial, pero retrasa la cicatrización de las heridas.

En el sistema linfoide, los glucocorticoides inducen catabolismo (que se traduce por la atrofia del timo y de los ganglios linfáticos), disminuyen el número de linfocitos (linfopenia), de los eosinófilos (eosinopenia) y de los basófilos, siendo por esta razón utilizados en los trastornos inmunológicos para ayudar a evitar el rechazo de los órganos en los trasplantes. La linfopenia puede ser debida a su destrucción en la sangre y en los tejidos linfoides, al aumento del movimiento de los linfocitos de la sangre hacia otros compartimientos del organismo o por la inhibición de la actividad mitótica de los linfocitos. Los glucocorticoides reducen la secreción de citoquinas por inhibición del efecto del factor nuclear kappa b (NF-kB) en el núcleo. La reducción de la secreción de la citoquina IL-2 disminuye la proliferación de los linfocitos y estas células entran en apoptosis. Los mecanismos de eosinopenia inducidos por los glucocorticoides resultan del secuestro de los eosinófilos en el bazo y en los pulmones. En contrapartida, inducen una neutrofilia, descrita en la mayoría de las especies animales como resultado de la disminución de la migración de los neutrófilos de la sangre a los tejidos y al *pool* marginal y por el aumento de su liberación a partir de la médula ósea, aunque se produce un aumento en el número de plaquetas circulantes y de los eritrocitos.

Parto

La corteza adrenal fetal es proporcionalmente más grande y capaz de sintetizar precozmente hormonas. Cuando el parto se acerca, aumenta la producción de corticoides fetales, que contribuyen a la maduración de los pulmones fetales a través de la maduración del surfactante, con aumento de la síntesis del agente tensoactivo pulmonar. Además, produce la disminución de la síntesis placentaria de progesterona y aumento del estradiol, promoviendo la síntesis y liberación de PGF2a, hormona que sensibiliza el útero a la oxitocina y provoca luteólisis.

MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoides deben su nombre a la acción sobre el metabolismo mineral, principalmente en la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. Las acciones están más definidas que las de los glucocorticoides y, al contrario que estos, no afectan a la excreción renal de agua.

Siendo el riñón el principal órgano diana de los mineralocorticoides, también estimulan el transporte de Na^+ y de K^+ en otras áreas del organismo: glándulas sudoríparas, glándulas salivares, tracto gastrointestinal (particularmente en el colon) y en los anfibios en la vejiga.

Los principales mineralocorticoides son la aldosterona (muy potente, representa cerca del 90 % de toda la actividad mineralocorticoide), la 11-desoxicorticosterona (3 % de la actividad mineralocorticoide de la aldosterona), la corticosterona (ligera actividad mineralocorticoide) y el 11-desoxicortisol (pequeña actividad mineralocorticoide).

Funciones de los mineralocorticoides

Efectos de la aldosterona

La aldosterona, descubierta y purificada en 1953, es el principal mineralocorticoide sintetizado por la zona glomerular de la corteza de la glándula adrenal, ejerciendo aproximadamente el 90 % de la actividad mineralocorticoide de las secreciones adrenocorticales. Los niveles de aldosterona son 100 veces superiores en los mamíferos terrestres cuando son comparados con los mamíferos marinos.

Esta hormona ejerce sus efectos en los tejidos epiteliales del riñón, glándulas salivares, glándulas sudoríparas y colon, y en tejidos no epiteliales como el sistema cardiovascular, sistema nervioso central y vasos.

Efectos de la aldosterona en el riñón

La aldosterona tiene un papel importante en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base a través de sus efectos en la nefrona distal, donde regula la excreción de electrolitos (reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ y H^+).

La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ y simultáneamente aumenta la secreción de K^+

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en las células epiteliales de los túbulos renales, especialmente en las células principales de los túbulos dístales y de los túbulos colectores. El agua sigue el movimiento del Na^+, por ósmosis, estabilizando el volumen plasmático y, consecuentemente, la presión arterial. Por lo tanto, la aldosterona promueve la conservación del Na^+ en el líquido extracelular, mientras aumenta la excreción de K^+ en la orina. Este aspecto es particularmente evidente en enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona e hipertensión arterial. Por el contrario, la ausencia de producción de aldosterona, resultante de una mutación genética en el gen de la aldosterona sintetasa (CYP11B2), provoca la pérdida de Na^+ en la orina, conduciendo a la deshidratación.

La retención de NA^+ estimula dos mecanismos. Las células de la mácula densa dejan de secretar renina y, por lo tanto, cesa el estímulo de secreción de aldosterona. El aumento de la osmolaridad estimula la secreción de la hormona antidiurética. La reabsorción de agua provocada por esta tiende a llevar la osmolaridad a su valor normal. Esta vuelta a la isosmolaridad se consigue por la dilución del Na^+ retenido, pero a costa de un aumento del volumen del líquido extracelular. La expansión del volumen producido aumenta la presión arterial. Debido a este aumento de la presión arterial, las células justaglomerulares dejan de secretar renina, cesando el estímulo para la secreción de aldosterona. Cuando el aumento del volumen de líquido extracelular persiste, se estimula la secreción del péptido natriurético atrial (PNA), con la consecuente excreción renal de Na^+, escape de la aldosterona.

El exceso de aldosterona aumenta el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, pero tiene solamente un pequeño efecto en la concentración plasmática de Na^+. A pesar de que la aldosterona tiene un efecto significativo en la disminución de la excreción de Na^+ por los riñones, la concentración de Na^+ en el líquido extracelular muchas veces aumenta solamente algunos miliequivalentes, porque cuando el Na^+ es reabsorbido por los túbulos hay simultáneamente reabsorción osmótica de cantidades equivalentes de agua. Por otro lado, pequeños aumentos en la concentración de Na^+ en el líquido extracelular estimulan la sed, aumentando la ingesta de agua. Por lo tanto, el volumen del líquido extracelular aumenta en consonancia con el Na^+ retenido, pero sin grandes alteraciones en la concentración plasmática de Na^+. Además, cuando no hay secreción de aldosterona por las glándulas adrenales, grandes cantidades de NaCl se pierden por la orina, no solo disminuyendo la cantidad de NaCl en el líquido extracelular, sino también el volumen del líquido extracelular. El resultado es una deshidratación grave y un bajo volumen sanguíneo, pudiendo conducir al shock circulatorio y muerte tras algunos días.

La excreción de K^+ es vital, ya que diariamente se debe eliminar el exceso de K^+ ingerido con la dieta, el cual, en general, es superior a las necesidades del organismo. Por su gran sensibilidad a las variaciones de la potasemia, la aldosterona es su principal regulador. El exceso de aldosterona no solo causa la pérdida de K^+ del líquido extracelular para la orina, también estimula el transporte de K^+ del líquido extracelular para la mayoría de las células del cuerpo. Por lo tanto, el exceso de secreción de aldosterona, asociada a algunos tumores adrenales, causa una disminución de la concentración plasmática de K^+, algunas veces a valores tan bajos como 2 mEq/L (valores normales: en el hombre, 3,5-5,0 mEq/L; en el perro, 3,5-5,8 mEq/L). Cuando las concentraciones de K^+ disminuyen para valores inferiores a la mitad de lo normal, muchas veces se desarrolla fragilidad muscular, causada por la alteración de la excitabilidad eléctrica de las membranas de las fibras musculares y de los nervios, que altera la transmisión del potencial de acción normal.

Por otro lado, cuando hay una deficiencia en aldosterona, la concentración K^+ en el líquido extracelular puede aumentar sus valores por encima de los normales, produciéndose hiperpolarización de las membranas de las fibras musculares y nerviosas, que impiden la transmisión del potencial de acción. Cuando la concentración K^+ es superior a 7 mEq/L, ocurre depresión progresiva en la excitabilidad y en la velocidad de conducción a través del miocardio, pudiendo producir la disminución de la contractilidad del miocardio y el desarrollo de bradiarritmias. En el electrocardiograma pueden observarse escapes atrioventriculares o ventriculares con ausencia de ondas P, alteraciones en el segmento ST, que puede estar elevado o deprimido, y aumento de la amplitud de la onda T. Cuando la potasemia es superior a 10 mEq/L puede producirse una parada cardíaca.

La aldosterona no solo causa la secreción de K^+ por la reabsorción de Na^+ en las células principales de los túbulos dístales y colectores, sino que también causa la secreción de iones H^+ por iones de Na^+ en las células intercalares de los túbulos colectores corticales. La disminución de la concentración de iones H^+ en el líquido extracelular puede causar una alcalosis moderada.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Efectos de la aldosterona en las glándulas salivares y en las glándulas sudoríparas

La aldosterona tiene prácticamente el mismo efecto en los túbulos renales que en las glándulas salivares y en las glándulas sudoríparas. Estas glándulas forman una secreción primaria que contiene grandes cantidades de NaCl, pero mucho del NaCl a su paso por los conductos excretores es reabsorbido, mientras la K^+ y los iones bicarbonato son secretados. La aldosterona aumenta la reabsorción de NaCl y la secreción de K^+ por los conductos. El efecto en las glándulas sudoríparas es importante para conservar la sal del cuerpo en ambientes cálidos, y el efecto en las glándulas salivares es necesario para conservar la sal cuando se pierden grandes cantidades de saliva.

Efectos de la aldosterona en el intestino

La aldosterona también aumenta la reabsorción de Na^+ por el intestino, especialmente colon, lo que previene la pérdida de Na^+ en las heces. Por el contrario, en ausencia de aldosterona, la absorción de Na^+ está disminuida, llevando a una disminución de absorción de Cl^- y de otros aniones además de agua. El NaCl y el agua, al no ser absorbidos, provocan diarrea, con más pérdida de agua y de NaCl.

Efectos de la aldosterona en el corazón

La aldosterona participa en los procesos inflamatorios y de remodelación cardíaca, llevando a la fibrosis e hipertrofia del miocardio, disfunción endotelial, muchas veces asociados con descompensación cardíaca y evolución para insuficiencia cardíaca y arritmias letales. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que el bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II tipo 1 o antagonistas de receptores mineralocorticoides protegen el sistema cardiovascular. Un estudio realizado en ratones con administración de grandes cantidades de mineralocorticoides determinó que provoca la ducción de fibrosis cardíaca.

Efectos de la aldosterona en otros órganos

En el cerebro, la aldosterona puede ejercer un papel fisiopatológico importante sobre la isquemia a través de la remodelación vascular.

En el sistema vascular, la aldosterona tiene efectos nocivos sobre el endotelio, reduciendo la producción local de óxido nítrico.

Mecanismos de acción

Mecanismos de acción de la aldosterona

Los principales efectos biológicos de la aldosterona a nivel celular pueden seguir las vías genómicas (vía clásica) y no genómicas.

- Acción genómica de la aldosterona

En las células principales de los túbulos distales, de los túbulos colectores y en otros epitelios que reabsorben Na^+, la aldosterona estimula la reabsorción de este catión, promoviendo la transcripción de genes y la subsecuente síntesis de nuevas proteínas, respuesta esta que puede tardar horas o días. La regulación transcripcional de la reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ y H^+ por la aldosterona ocurre después de un periodo latente de 45 minutos a 2 horas y es mediada por la conexión de la aldosterona al receptor para mineralocorticoides (RMC). Este receptor fue identificado no solo en las células epiteliales donde ocurre el transporte vectorial de Na^+, como en el riñón, en las glándulas salivares, en las glándulas sudoríparas y en el colon, sino también en el sistema nervioso central (hipocampo e hipotálamo) y en el tejido cardiovascular, donde parece desempeñar un papel importante en la patogénesis de la fibrosis cardíaca. El receptor RMC tiene igual afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides. La especificidad de la regulación por la aldosterona en células epiteliales diana y en otros tejidos es la realizada por la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2.

El mecanismo celular de acción de la aldosterona implica las siguientes etapas:

- Difusión de la aldosterona a través de la membrana plasmática al interior de las células.
- Conexión de la aldosterona al RMC.
- Translocación del complejo receptor-aldosterona al núcleo donde se une a las secuencias reguladoras en el ADN, que produce síntesis de uno o varios ARNm.
- Difusión del ARNm al citoplasma, donde induce la síntesis de proteínas necesarias para el transporte de Na^+, K^+ y H^+ a través de la membrana celular.

Las proteínas inducidas por la aldosterona llevan al aumento de la reabsorción de Na^+, por el aumento de la actividad del número de canales de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

membranas apicales de Na^+ y de subunidades de la ATPasa-Na^+/K^+, en la membrana basolateral.

- Acción no-genómica de la aldosterona

La aldosterona tiene efectos fisiológicos que no siguen el mecanismo clásico que actúa sobre el genoma descrito anteriormente y, por eso, son denominados no-genómicos. Este mecanismo, más rápido (de segundos a minutos), implica receptores de membrana acoplados a una proteína G y un sistema de segundo mensajero, incluyendo el inositol trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG), la proteína quinasa C (PKC), la fosfolipasa C (PLC), la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y el Ca^{2+} intracelular.

Los efectos no-genómicos mediados por la aldosterona están asociados a la activación de la PLC, que produce la hidrólisis de fosfolípidos de membrana. Esta última reacción libera DAG e IP3 que, por su parte, activa la proteína PKC y libera Ca^{2+}.

El transportador Na^+/H^+ representa un importante blanco de la aldosterona durante la respuesta rápida. El aumento del Ca^{2+} citosólico sirve como un segundo mensajero en la señal de transducción iniciada por la aldosterona, para la activación rápida del transportador Na^+/H^+. La activación rápida del transportador estimula la entrada de Na^+ en las células. El Ca^{2+} también es conocido como un transmisor crucial en la señalización hipertrófica.

Así, un sistema integral ejercido por dos mecanismos distintos es actualmente reconocido para la aldosterona:

1) Conexión a receptores intracelulares con la modulación de la transcripción genética (acción genómica lenta).
2) Conexión a receptores de membrana, seguida de señalización intracelular (acción no-genómica rápida).

Regulación de la secreción de aldosterona

La regulación de la secreción de aldosterona por las células de la zona glomerular (figura 60.3) es prácticamente independiente de la regulación de los glucocorticoides y andrógenos. Al contrario de los glucocorticoides, la aldosterona no tiene un mecanismo de retroalimentación, por lo tanto, cuando termina el estímulo, acaba la secreción. Los factores que desempeñan un papel importante en la regulación de la aldosterona son los siguientes:

- Potasio: el aumento de la concentración de K^+ en el líquido extracelular aumenta de forma significativa la secreción de aldosterona.

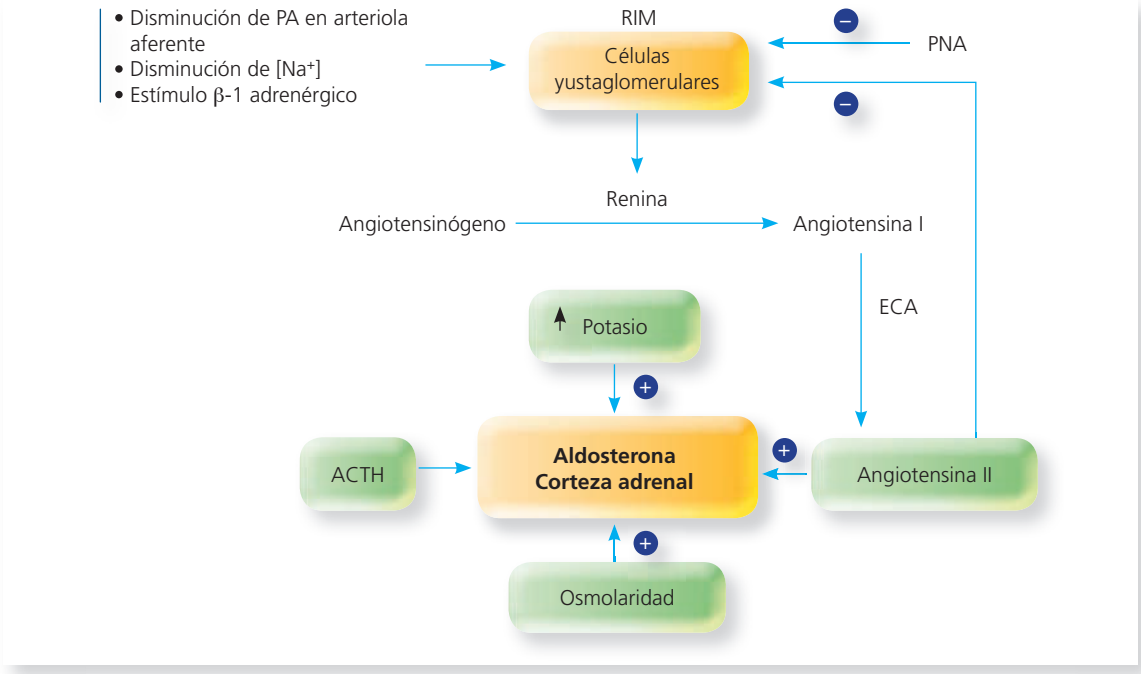


Figura 60.3 Regulación de la secrección de aldosterona. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; PNA: péptido natriurético atrial; (–): inhibición; (+): estímulo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Sistema renina-angiotensina: el aumento de la actividad del SRA aumenta de forma significativa la secreción de aldosterona.
- Sodio: el aumento de la concentración de Na^+ en el líquido extracelular disminuye ligeramente la secreción de aldosterona.
- ACTH: es necesaria para la secreción de aldosterona, pero tiene poco efecto en el control de su tasa de secreción.

Potasio

Varios estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron la acción directa de la K^+ en las células de la zona glomerular y en la producción de aldosterona. La producción de aldosterona es extremadamente sensible a las pequeñas alteraciones en la concentración de K^+. El aumento de 0,1 mEq/L en el valor de K^+ puede ser suficiente para estimular la secreción de aldosterona. En el perro, un aumento de la concentración plasmática de K^+ de 1,3 mEq/L estimula la secreción de aldosterona. El aumento de la K^+ en el líquido extracelular produce la despolarización de la membrana plasmática de células de la zona glomerular, con la activación de los canales de Ca^{2+}.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La activación del SRA provoca el aumento de secreción de aldosterona. Este sistema comprende una cascada de productos intermediarios peptídicos, que comienza con la liberación de la enzima renina. Muchos tejidos tienen componentes del SRA (renina, angiotensinógeno, enzima de conversión de la angiotensina, angiotensina), pero el riñón es la fuente de renina en la circulación.

La renina es una proteasa liberada por el riñón, de peso molecular de 37 KDa y una vida media de 80 minutos. Tiene origen en diferentes sitios del aparato justaglomerular: en las células justaglomerulares o granulares y en las células de la mácula densa. Más del 80 % de la renina renal se produce en las células justaglomerulares.

Las células justaglomerulares están localizadas en la arteriola aferente, en su entrada en el glomérulo. Esta localización las hace particularmente sensibles a las alteraciones de presión, lo que hace que constituyan un barorreceptor renal que controla la presión o el volumen vascular. Por lo tanto, una disminución de presión detectada por este mecanismo desencadena la secreción de renina.

El sistema nervioso simpático actúa en este nivel aumentando la secreción de renina, a través de los nervios renales o de las catecolaminas circulantes, estimulando los receptores adrenérgicos-β1, lo que produce el aumento de AMPc.

Las prostaglandinas, y especialmente la prostaciclina, también estimulan la secreción de renina por acción directa sobre células justaglomerulares.

Las células de la mácula densa también liberan renina cuando existe una disminución de la velocidad de transporte de Cl^- y de Na^+. Las variaciones en la velocidad de transporte dependen de la cantidad de electrolitos, o sea, de la cantidad de Cl^- y de Na^+ presente en el túbulo distal. Otro factor que puede influir es la capacidad de los mecanismos transportadores, en función del estado metabólico celular. También hay factores externos que pueden afectar a la eficacia: el aumento de la concentración plasmática de K^+ disminuye también el transporte de Cl^- y Na^+. En resumen, las células del aparato justaglomerular liberan la renina en respuesta a numerosos estímulos que incluyen:

- disminución de la presión arterial;
- disminución de la concentración de Na^+ y Cl^-;
- estimulación de los receptores β1-adrenérgicos;
- presencia de prostaglandinas.

Los principales inhibidores de la secreción de renina son la angiotensina II y la K^+ (vía aumento de los niveles de Ca^{2+} citosólico libre), así como el PNA.

La actividad proteolítica de la enzima renina tiene como sustrato el angiotensinógeno, una α2-globulina plasmática sintetizada fundamentalmente en el hígado y, en más pequeña cantidad, en el riñón. La hidrólisis del angiotensinógeno da origen al decapéptido inactivo, la angiotensina I. Cuando la angiotensina I llega a la circulación, es hidrolizada por acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), una dipeptidilcarboxilasa, liberando el octapéptido activo, la angiotensina II. En el endotelio pulmonar existen cantidades elevadas de ECA, constituyendo la principal fuente de producción de angiotensina II sistémica. Además de eso, la ECA degrada la bradicinina, un vasodilatador, en metabolitos inactivos. La angiotensina II tiene una vida media corta (de 1 a 2 minutos), debido a la rápida degradación en otros péptidos, algunos de los cuales tienen actividad biológica significativa, como por ejemplo el heptapéptido angiotensina III y el hexapéptido angiotensina IV.

Existe también en el SRA un heptapéptido, la angiotensina (1-7), formado a partir de la angiotensina I o de la porción C-terminal de la angiotensina II, por acción de carboxipeptidasas, una de las cuales posee homología estructural con la ECA, designándose ECA2. La angiotensina (1-7) actúa en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

receptores específicos (receptor MAS) y ejerce una acción vasodilatadora y cardioprotectora.

La angiotensina II actúa en el músculo liso vascular, provocando vasoconstricción, y en la zona glomerular de la corteza adrenal, estimulando la liberación de la aldosterona. La aldosterona reduce la excreción de NaCl y estimula su reabsorción en los túbulos distales y túbulos colectores. La angiotensina II también estimula la secreción de la hormona antidiurética y el aumento de la reabsorción de NaCl en el tubo contorneado proximal.

La angiotensina II ejerce un mecanismo de retroalimentación negativo sobre la secreción de renina por las células justaglomerulares. Por lo tanto, las acciones de la angiotensina II son:

- Es un potente vasoconstrictor, produce vasoconstricción arteriolar. Aumenta la presión arterial sistólica y diastólica.
- Estimula la secreción de aldosterona.
- Contribuye a la regulación del balance sistémico de Na^+.
- Facilita la liberación de noradrenalina, por acción directa sobre las neuronas simpáticas postganglionares.
- Inhibe la secreción de renina.

La estimulación de la secreción de aldosterona se produce por la unión de la angiotensina II a receptores de membrana en las células glomerulares de la corteza adrenal; los principales son el receptor de la angiotensina tipo 1 (AT1) y el receptor de la angiotensina tipo 2 (AT2).

El receptor AT1 tiene dos isoformas, el AT1A y el AT1B. La mayor parte de los efectos biológicos de la angiotensina II son mediados por los receptores AT1, probablemente vía receptor AT1A, excepto en la glándula adrenal donde el control de la secreción de aldosterona parece ser la vía receptor AT1B. La unión de la angiotensina II al receptor AT1 inicia la activación de varias vías de señalización, que incluyen la activación de la fosfolipasa C que, por su parte, provoca un aumento del IP3 y del DAG, resultando en la activación de la PKC y en la apertura de los canales de Ca^{2+}, aumentando la concentración de Ca^{2+} libre intracelular. Este aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} activa la proteína quinasa dependiente del Ca^{2+}/calmodulina y es responsable por la respuesta esteroidogénica inicial a la angiotensina II, o sea, por el movimiento del colesterol hacia el interior de la mitocondria, donde es convertido en pregnenolona. De este modo, la angiotensina II causa un aumento de la concentración plasmática de aldosterona en pocos minutos, que puede mantenerse durante horas.

Por otro lado, la acción crónica de la angiotensina II provoca un aumento de la producción de aldosterona, a través de la hipertrofia e hiperplasia de las células de la zona glomerular y del aumento de la expresión de enzimas necesarias para la síntesis de aldosterona, particularmente de la aldosterona sintetasa.

La disponibilidad de moléculas que inhiben diferentes etapas del SRA es extremadamente importante porque permite, por un lado, estudiar la fisiología de este sistema (a nivel celular y molecular) y, por otro lado, asume una importancia cada vez mayor en el tratamiento de determinadas enfermedades. Algunos fármacos utilizados actualmente en la práctica clínica al inhibir farmacológicamente este sistema son estrategias fundamentales en el tratamiento de la hipertensión arterial, de enfermedades renales y en el control de señales clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva, e incluyen los bloqueadores β-adrenérgicos (atenolol, nebivolol, carvedilol); los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (enalapril, benazepril); los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (losartan); los antagonistas de los RMC (espironolactona) y los inhibidores de la renina (aliscireno). Estos fármacos, además de interferir con las acciones directas de la angiotensina II y de la aldosterona, también bloquean los efectos indirectos, como por ejemplo la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) inducida por la angiotensina II. Por lo tanto, los beneficios del bloqueo de este sistema son el resultado de una combinación de efectos hemodinámicos (normalización de la hiperperfusión e hiperfiltración, restablecimiento de la barrera de filtración glomerular) y el antagonismo de los efectos proinflamatorios y profibróticos.

En lo que concierne a la corteza adrenal, el aumento de la concentración de Na^+ es un factor poco importante en la regulación de la secreción de aldosterona, excepto por su acción sobre la osmolaridad, que actúa de forma negativa sobre la secreción. Para inhibir la secreción de aldosterona, el Na^+ debe aumentar 10 a 20 %, lo que equivale a aumentos de 14 a 28 mEq/L. Sin embargo, es raro que acontezca, debido a los mecanismos reguladores de la natremia.

Como ya fue citado anteriormente, cuando la mácula densa detecta una disminución de Na^+ o de Cl^-, se estimula la liberación de renina. En el perro, es necesaria la disminución de la concentración plasmática de Na^+ de 14 mEq/L para que ocurra la estimulación de la secreción de aldosterona. La disminución de Na^+ tiene también un efecto indirecto, aumentando la afinidad de los receptores para angiotensina II en las células glomerulares.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En la regulación del Na^+ es necesario mencionar el PNA, segregado por los cardiocitos atriales en respuesta al aumento de la presión transmural. Este produce hipotensión arterial por los siguientes mecanismos:

- Disminución del volumen plasmático como consecuencia de la natriuresis.
- Inhibición del sistema renina-angiotensina.
- Inhibición del tono simpático.
- Efecto directo de disminución del tono arteriolar.

El aumento de la osmolaridad plasmática, independientemente de las concentraciones de Na^+, disminuye la concentración de aldosterona por efecto directo sobre las células glomerulares de la corteza adrenal. Las alteraciones en la osmolaridad podrían afectar a la secreción de aldosterona por mecanismos sensibles al estiramiento, asociados a un importante aumento de volumen celular. Estos mecanismos disminuyen la concentración de Ca^{2+} citosólico porque afectan a la entrada de Ca^{2+} extracelular en las células glomerulares.

CORTICOSTEROIDES SEXUALES

En condiciones normales, los corticosteroides sexuales ejercen efectos mínimos sobre las funciones reproductoras. Los principales andrógenos sintetizados por la glándula adrenal son la dehidroepiandrosterona y la androstendiona. Tienen poca potencia, aproximadamente 20 % de la actividad de la testosterona. La corteza adrenal también segrega pequeñas cantidades de testosterona. Los estrógenos y la progesterona son segregados en menor proporción que los andrógenos. A partir de precursores adrenales, específicamente de la androstenodiona, en la grasa y en otros tejidos periféricos se forman estrógenos y testosterona.

SÍNDROMES RELACIONADOS CON LA DISFUNCIÓN ADRENAL

Síndrome de Addison: hipoadrenocorticismo

Este síndrome fue descrito por primera vez por Thomas Addison en 1855, asociado a la destrucción de la glándula adrenal por la tuberculosis. El hipoadrenocorticismo es el resultado de la deficiente secreción de glucocorticoides y/o mineralocorticoides. Puede ser primario, normalmente causado por la destrucción inmunomediada de la corteza adrenal. La destrucción de la zona fascicular y de la zona reticular provoca deficiencia en glucocorticoides (cortisol), mientras que la destrucción de la zona glomerular resulta en la deficiencia de mineralocorticoides (aldosterona). El hipoadrenocorticismo secundario es raro y es provocado por la ausencia de secreción de ACTH por la hipófisis o de CRH por el hipotálamo, debido a tumores o traumatismos craneales. La deficiencia en la secreción de ACTH y de CRH provoca la atrofia de la zona fascicular y de la zona reticular, resultando una deficiencia de producción de cortisol; la producción de mineralocorticoides por la zona glomerular permanece intacta.

Las alteraciones observadas en este síndrome reflejan la ausencia de la actividad normal de glucocorticoides y de mineralocorticoides. Como consecuencia de la deficiencia en glucocorticoides surge letargia, señales gastrointestinales (anorexia, vómito, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso), hipoglicemia, poca tolerancia al estrés y ausencia de un leucograma de estrés en animales enfermos. La deficiencia en mineralocorticoides provoca la disminución de la reabsorción renal de Na^+ y de Cl^- (y consecuentemente de agua) y la disminución de la excreción renal de K^+, provocando hiponatremia, hipocloremia, deshidratación e hipocalemia, respectivamente. La hiponatremia provoca, por su parte, hipovolemia, hipotensión, disminución del débito cardíaco y mala perfusión de los tejidos. La disminución de la excreción renal de H^+ y la mala perfusión de los tejidos llevan a una acidosis metabólica.

Síndrome de Cushing: hiperadrenocorticismo

El hiperadrenocorticismo o síndrome de Cushing fue documentado en 1932 por Harvey Cushing en enfermos humanos con señales clínicas de hiperfunción adrenocortical asociadas a la presencia de adenomas de la glándula hipofisaria. Se produce como consecuencia del aumento sostenido de los niveles de cortisol.

La causa más frecuente es una secrección excesiva de ACTH por la hipófisis, debido a un adenoma o hiperplasia de la glándula. Los niveles elevados de ACTH provocan una hiperplasia bilateral de la corteza adrenal, que segrega cantidades excesivas de cortisol. También puede estar asociado a adenomas de la corteza adrenal; la alteración de la función del hipotálamo causa un aumento de los niveles de CRH, que estimula la liberación de ACTH

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y la secreción ectópica de ACTH por un tumor localizado en cualquier parte del cuerpo, como por ejemplo un carcinoma abdominal. También puede ocurrir por la administración de grandes cantidades de glucocorticoides durante largos períodos de tiempo por motivos terapéuticos.

La mayoría de las alteraciones asociadas a este síndrome son debidas a una cantidad excesiva de cortisol, el exceso de andrógenos puede también provocar efectos importantes. Las señales clínicas de hiperadrenocorticismo son una consecuencia de los efectos gluconeogénicos, inmunosupresores, antiinflamatorios o lipolíticos, y no por el catabolismo de proteínas que los glucocorticoides ejercen en diferentes órganos. Así, podemos observar la distribución de la grasa, siendo frecuente el abdomen pendular (debido a la acumulación de grasa intra-abdominal), se produce tricotomía, alopecia, pelo fino, fragilidad muscular, atrofia muscular, hiperglucemia (debido principalmente al aumento de la gluconeogénesis y disminución de la utilización de glucosa por los tejidos), hipertensión arterial (probablemente efecto leve de la acción mineralocorticoide del cortisol).

Síndrome de Conn: hiperaldosteronismo primario

El síndrome de Conn (hiperaldosteronismo primario) está causado en la mayoría de los casos por la hiperplasia bilateral de la glándula adrenal o por un tumor de las células de la zona glomerular (adenoma unilateral) que segrega grandes cantidades de aldosterona. Los efectos más importantes son la hipocalemia y la hipertensión arterial; en general, el aumento de la presión arterial es moderado, apenas se produce un pequeño aumento del volumen del líquido extracelular. La concentración plasmática de renina está diminuida, porque su actividad está suprimida debido al aumento del volumen del líquido extracelular y al aumento de la presión arterial. Este síndrome fue descrito por primera vez por Conn en 1955, y está también descrito en algunas especies animales.

BIBLIOGRAFÍA

- Cargano, A.R. "Corteza adrenal. Sistema Endócrino". En: *Fisiología veterinaria.* 1995. McGraw-Hill.
- Cat, A.N.D. y Touyz, R.M. "A new look at the renin-angiotensin system-Focusing on the vascular system". *Peptides*, 2011; 32: 2141-2150.
- Charmandari, E.; Nicolaides, N.C. y Chrousos, G.P. "Adrenal insufficiency". *Lancet.* 2014; 283: 2152-2167.
- Fuller, P.J. "Novel interactions of the mineralocorticoid receptor". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015; 408: 33-37.
- Ganong, W.F. *Review of Medical Physiology*. 22ª ed., 2005. Lange Medical Books/McGraw-Hill, Nueva York.
- Greco, D.S. "Hypoadrenocorticism in Small Animals". *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2007; 22: 32-35.
- Hattangady, N.G.; Olala, L.O.; Bollag, W.B. y Rainey, W.E. "Acute and chronic regulation of aldosterone production". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 350: 151-162.
- Lanen, K.; Van, L. y Sande, A. "Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment". *Topics in Companion Animal Medicine*. 2014; 29: 88-95.
- Navar, L.G. "Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin–angiotensin–aldosterone system, sympathetic nervous system". *Journal of the American Society Hypertension.* 2014; 8: 519-524.
- Peters, J. "Local renin-angiotensin systems in the adrenal gland". *Peptides*. 2012; 34: 427-432.
- Rijnberk, A.; Kooistra, H.S. y Mol, J.A. "Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans". *Growth Hormone & IGF Research*. 2004; 13: S158-S164.
- Rogerson, F.M.; Brennan, F. E. y Fuller, P.J. "Mineralocorticoid receptor, structure and function". *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004; 217: 203-212.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 61

Médula adrenal

Paz Recio Visedo

Contenidos:

- **Estructura de la médula adrenal: célula cromafín.**
- **Biosíntesis, liberación y metabolismo de las catecolaminas.**
- **Regulación de la secreción meduloadrenal.**
- **Receptores adrenérgicos.**
- **Regulación de receptores adrenérgicos.**
- **Efecto de las catecolaminas sobre el organismo.**
- **Función de las catecolaminas ante determinadas situaciones del organismo: estrés.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La médula adrenal es un tejido neuroendocrino especializado, fuente de las hormonas catecolaminas. Ocupa la porción interna de la glándula adrenal, representando aproximadamente el 10 % de esta; el 90 % restante lo constituye la corteza adrenal. (figura 61.1).

En 1897, Abbel y Crawford identificaron una sustancia que denominaron adrenalina (N-metil 3,4-dihidroxifeniletanolamina). Esta sustancia fue cristalizada en 1901 por Takamira y Aldrich, y sintetizada por Stolz en 1904. Una segunda catecolamina fue aislada también en ese mismo año, la noradrenalina (3,4-dihidroxifeniletanolamina). Von Euler demostró que esta sustancia actuaba como neurotransmisor del sistema nervioso simpático. En 1942, Holtz señaló la existencia de una tercera catecolamina en la orina humana, la dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina).

La importancia de las catecolaminas estriba en que provocan una rápida respuesta del organismo ante diversas situaciones de emergencia. Cabe citar entre estas respuestas el incremento de los niveles de glucosa en sangre y ácidos grasos libres, la estimulación del sistema cardiovascular y la contracción o relajación del músculo liso bronquial, gastrointestinal y genitourinario.

De las tres catecolaminas citadas anteriormente, es la adrenalina o adrenalina la que se secreta en mayor cantidad por la médula adrenal (el 80 % de las células de la médula adrenal segregan adrenalina, el 20 % restante noradrenalina) en la mayoría de los mamíferos, exceptuando a la ballena, cuya secreción de adrenalina supone aproximadamente solo el 20 % del total de la producción medular. En la gallina también se presenta esta particularidad con una cifra de secreción semejante, y en el tejido adrenal fetal la producción de noradrenalina supera ampliamente a la de adrenalina.

ESTRUCTURA DE LA MÉDULA ADRENAL

Embriológicamente, la médula adrenal se desarrolla al tiempo que lo hace el sistema nervioso simpático periférico. Deriva del tejido ectodérmico de la cresta neural, al igual que las neuronas simpáticas, pudiendo en este sentido considerar a la médula como un ganglio simpático modificado. La corteza adrenal, sin embargo, tiene un origen mesodérmico, constituyendo una verdadera glándula endocrina. Hacia la séptima semana de gestación, poco después de la formación de la corteza adrenal, las células neuroectodérmicas emigran hacia el interior de la corteza adrenal, donde se disponen en cordones y acúmulos, quedando encapsuladas por las células corticales y desarrollando lo que más tarde será la médula (figura 61.2).

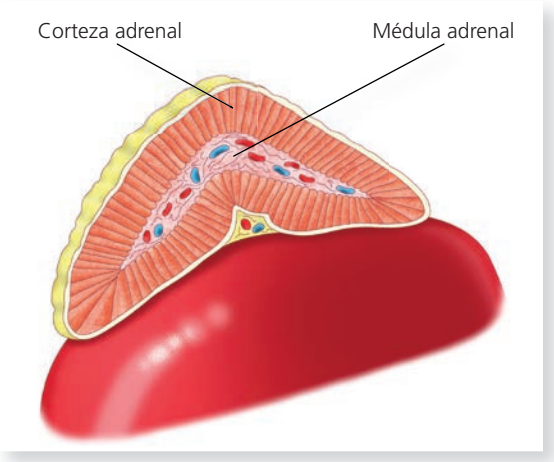


Figura 61.1 La médula adrenal ocupa el 20 % de la región central de la glándula adrenal.

Aporte sanguíneo a la médula procede de las arterias adrenales

La circulación de retorno tiene lugar por la vena adrenal del lado derecho, que drena a la cava, y la del lado izquierdo, que desemboca en la vena renal. La inervación se realiza a través de fibras simpáticas preganglionares colinérgicas procedentes de los nervios esplácnicos del sistema nervioso central.

Desde un punto de vista histológico, la médula adrenal está constituida por *células cromafines*. Este nombre obedece al color pardo característico que adquieren estas células por unos pigmentos coloreados, como resultado de la oxidación de las catecolaminas contenidas en el interior de dichas células, por la acción del dicromato potásico y otras sales de cromo. Este tipo de reacción también se produce con otras aminas que contienen un grupo fenol en su composición, como por ejemplo la serotonina. Existen grupos celulares que junto con los de la médula adrenal constituyen el llamado *sistema cromafín*, por presentar análogas características de tinción. Dichos grupos de células se encuentran localizados en muchos órganos y en ganglios simpáticos asociados a grandes vasos como el aórtico, carotideo y otros.

Las células cromafines de la médula adrenal son grandes células poliédricas organizadas en cordones o aglomerados redondeados, sustentados por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

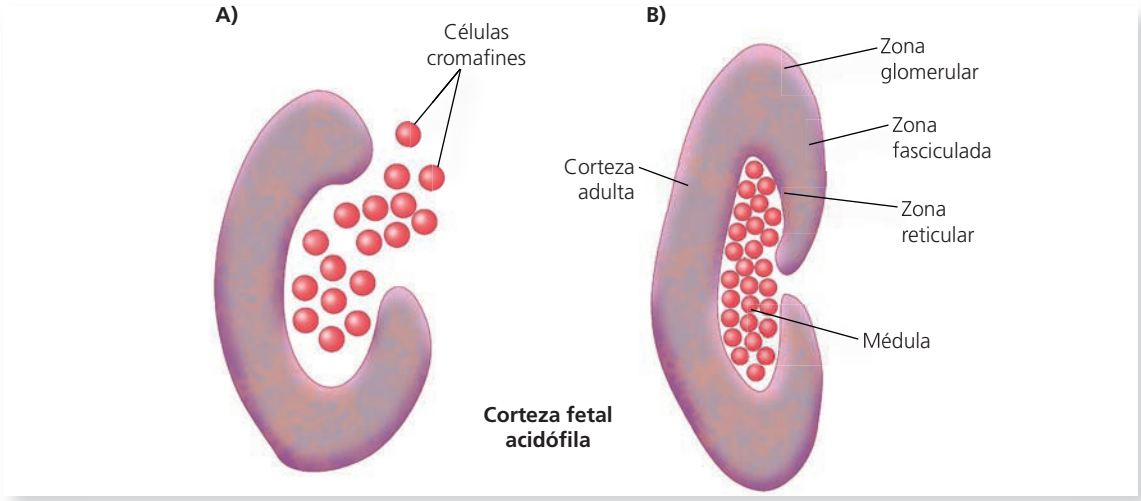


Figura 61.2 **A)** Origen embriológico de la médula adrenal. **B)** Las células cromafines emigran hacia el interior de la corteza poco después de la formación de esta.

una red de fibras reticulares. Se las consideran neuronas postganglionares simpáticas modificadas que pierden sus axones y dendritas durante el desarrollo embrionario, y se convierten en células secretoras. Estas células cromafines contienen (en el polo opuesto al que está situado el núcleo) unas vesículas características con gránulos de secreción electrodensos en su interior, cuyo diámetro y densidad varía, considerándose histológicamente células que contienen adrenalina (que poseen gránulos grandes y poco densos) y otras secretoras de noradrenalina (que disponen de gránulos pequeños y densos) (figura 61.3).

Los gránulos de secreción también incluyen dopamina, ATP, proteínas (cromograninas que sirven como proteínas de unión a las catecolaminas), dopamina-β-hidroxilasa (que convierte la dopamina en noradrenalina), β-endorfinas y, en mucha menor medida, incluyen asimismo otras aminas, tales como serotonina e histamina. Estos gránulos de

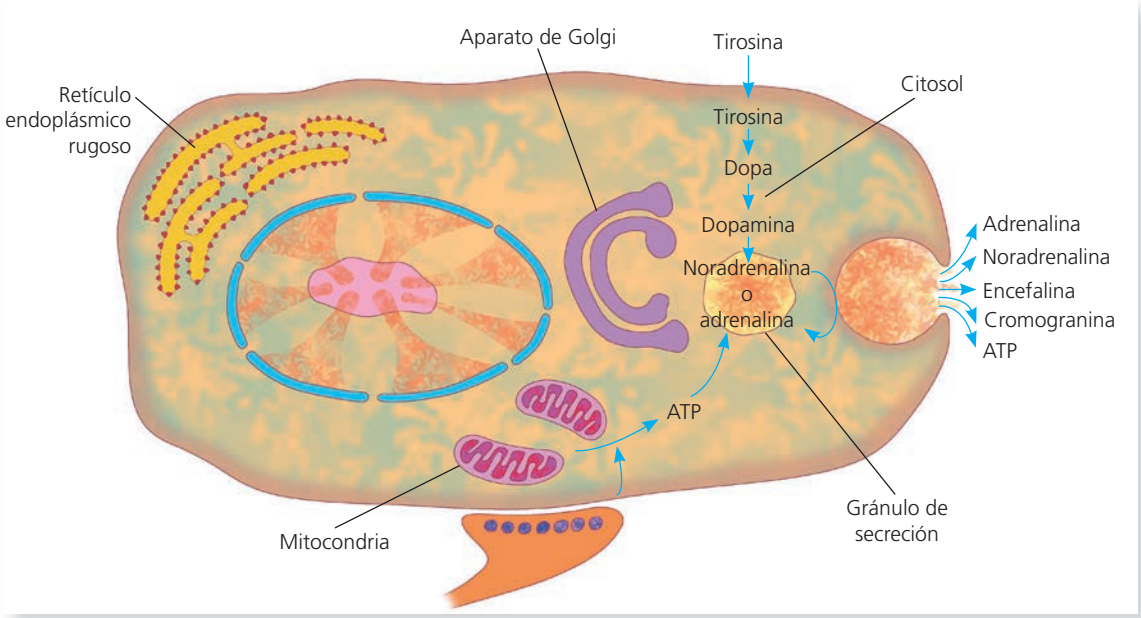


Figura 61.3 Esquema de una célula cromafín.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

almacenamiento son similares a aquellos encontrados en terminaciones simpáticas preganglionares. En estas fibras nerviosas los gránulos son muy pequeños, miden solo 500 Å de diámetro, mientras que los de las células cromafines de la médula adrenal varían de 500 a 4000 Å.

Una de las disfunciones de la médula adrenal está motivada por el desarrollo de feocromocitomas que son tumores de las células cromafines con excesiva producción de catecolaminas. Aunque los feocromocitomas no son frecuentes, son la causa más habitual de hiperfunción medular adrenal. La noradrenalina es la catecolamina cuyos niveles están más elevados en estos tumores. Los síntomas incluyen hipertensión pasajera junto a sudoración, palpitaciones, etc. Estos tumores pueden aparecer también en localizaciones extramedulares.

BIOSÍNTESIS DE CATECOLAMINAS

La síntesis de catecolaminas se inicia con el estímulo de la acetilcolina (sustancia esta liberada por las células nerviosas preganglionares) sobre las células cromafines de la médula adrenal. La secreción de adrenalina depende principalmente de la médula adrenal, mientras que en el caso de la noradrenalina también se produce a nivel de las neuronas simpáticas postganglionares. Esto se ha demostrado al practicar una adrenalectomía total, observándose que las concentraciones de adrenalina en orina descendían bruscamente hasta un 80 %, mientras que los niveles de noradrenalina prácticamente permanecían constantes. En el transcurso de aproximadamente un año, el nivel de adrenalina se restablecía, lo que es indicativo de la producción de esta hormona por parte del tejido cromafín extraadrenal.

Las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) son unos compuestos que contienen un núcleo catecol (una molécula de benceno con grupos OH adyacentes), unido a una cadena lateral que incluye un grupo amino.

Se sintetizan principalmente en las células cromafines de la médula adrenal, a partir del aminoácido tirosina aportado directamente en la dieta u obtenido a través de la transformación hepática del aminoácido fenilalanina por la acción de la enzima fenilalanina-hidroxilasa.

La tirosina se absorbe directamente de la sangre por las células cromafines, en cuyo citoplasma se transforma en dihidroxifenilalanina (DOPA) (figura 61.4). Esta conversión requiere la presencia de oxígeno molecular, NADPH y la enzima limitante de la velocidad de la reacción tirosina-hidroxilasa (TH), que se encuentra libre en el citoplasma de la célula y requiere la tetrahidrobiopterina como cofactor para catalizar el paso de tirosina a DOPA. La actividad de la tirosina-hidroxilasa se inhibe en función de la concentración de las propias catecolaminas y de sus metabolitos, regulando de esta forma la síntesis de las mismas. La DOPA es convertida rápidamente a dopamina vía decarboxilación por la actividad de la enzima dopadecarboxilasa, que se encuentra también libre en el citoplasma y necesita como cofactor el fosfato de piridoxal.

La dopamina es transportada al interior de los gránulos cromafines o vesículas secretoras, donde se encuentra la enzima dopamina-β-hidroxilasa (DBH) que, vía hidroxilación, transforma la dopamina en noradrenalina, requiriendo para ello la presencia de ácido ascórbico. Los iones Ca^{2+} parecen estimular la actividad de la DBH, mientras que la prostaglandina E la inhibe.

En las células productoras de noradrenalina la ruta bioquímica ha finalizado y esta hormona se almacena en los gránulos dispuesta para ser secretada; sin embargo, en las células secretoras de adrenalina –que son la mayoría– la noradrenalina contenida en los gránulos sale por difusión facilitada hacia el citoplasma celular, donde es N-metilada por la actividad de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT), transformándose así en adrenalina. La enzima PNMT se encuentra solo en el citoplasma de las células adrenalínicas y requiere la S-adenosilmetionina como donante de grupos metilo. Los glucocorticoides estimulan la actividad de la PNMT, lo que es indicativo de la importancia de la relación corteza-médula. Esto se ha comprobado al transfundir sangre de la corteza -que contiene gran cantidad de cortisol- al interior de la médula, observándose de este modo la inducción de la enzima.

La adrenalina, una vez sintetizada en el citoplasma de la célula, es transportada hasta el gránulo cromafín, donde se almacena antes de su liberación como hormona meduloadrenal predominante. La energía necesaria para las reacciones bioquímicas que se producen en el interior de la célula y de los gránulos cromafines, es suministrada por la hidrólisis del ATP (figura 61.5).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

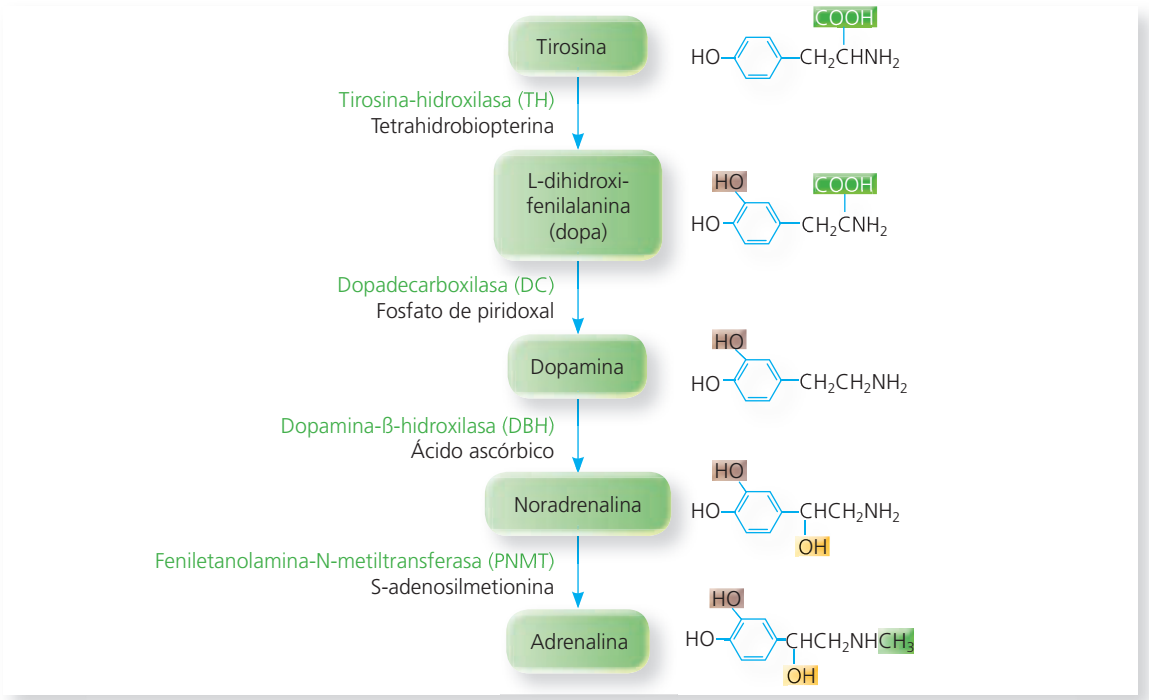


Figura 61.4 Síntesis de catecolaminas.

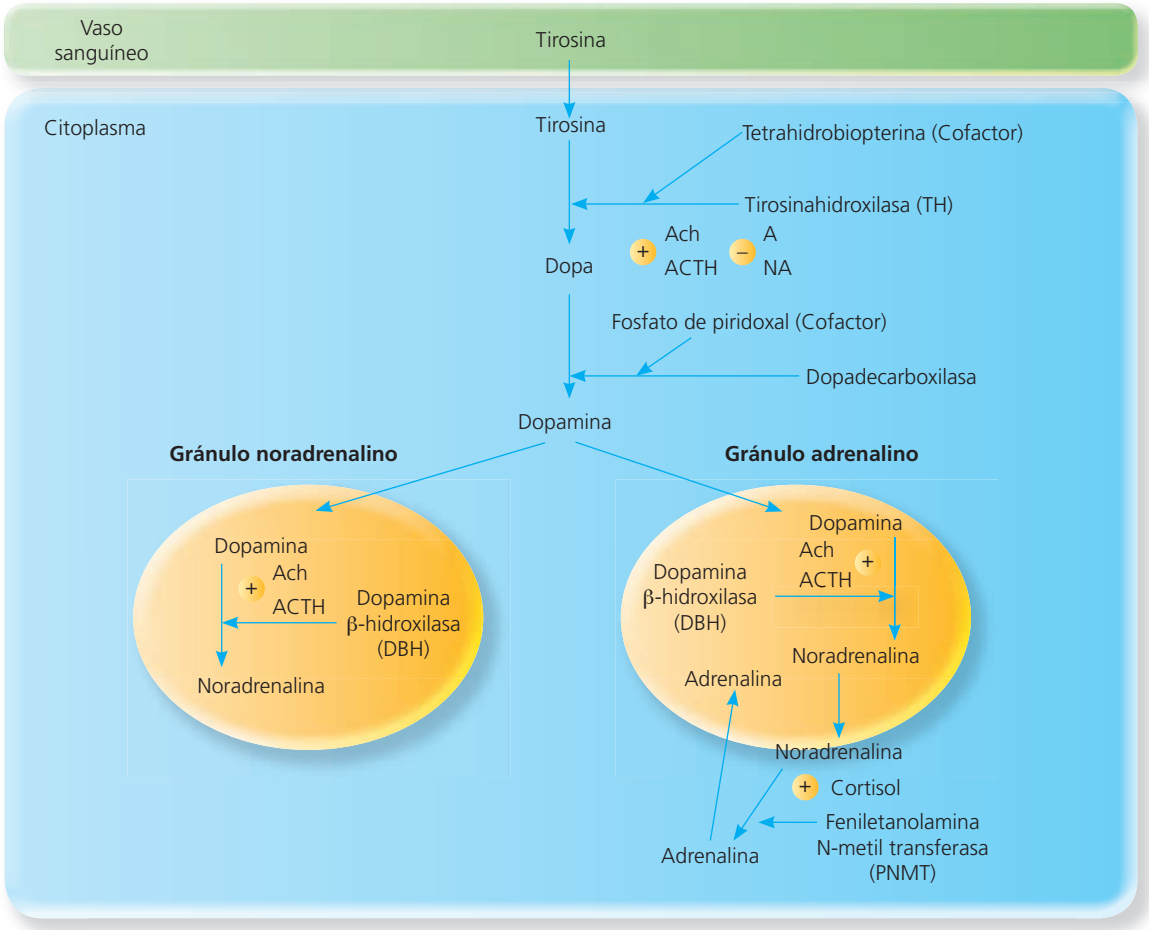


Figura 61.5 Representación esquemática de la biosíntesis y regulación de catecolaminas en la célula cromafín. A: adrenalina; NA: noradrenalina; Ach: acetilcolina; ACTH: hormona corticotropa; +: estimulación; -: inhibición.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS

El neurotransmisor responsable de la liberación de catecolaminas es la acetilcolina. Esta sustancia es secretada por las terminaciones nerviosas simpáticas preganglionares y actúa principalmente sobre los receptores colinérgicos nicotínicos presentes en la membrana de las células cromafines. La estimulación de los receptores nicotínicos por la acetilcolina provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana celular al sodio, dando lugar a una despolarización de la célula y, en consecuencia, un flujo de Ca^{2+} extracelular penetra en el citoplasma. Otra fuente de Ca^{2+} libre citoplasmático procedería de la movilización de los depósitos de calcio intracelulares. El aumento de Ca^{2+} intracelular guarda una relación directa con la respuesta de las células a una liberación de catecolaminas ante el estímulo de la acetilcolina, siendo el regulador del acoplamiento estímulo-secreción. Por otra parte, el Ca^{2+} es el responsable del arrastre de las vesículas hacia la membrana celular, produciéndose a continuación la fusión de ambas membranas y por exocitosis se libera el contenido vesicular al espacio extracelular (figura 61.6).

Entre los estímulos nerviosos que dan lugar a una liberación de catecolaminas se encuentran los producidos por diversas formas de estrés, hipoglucemia, hipovolemia, disminución del sodio, ejercicio físico, exposición a las bajas temperaturas y furia. Los centros autónomos primarios que inician las respuestas simpáticas se localizan en el hipotálamo y el tronco del encéfalo, y reciben impulsos aferentes de la corteza cerebral y sistema límbico principalmente.

METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

Las catecolaminas liberadas al torrente sanguíneo se distribuyen por los tejidos para ser utilizadas y metabolizadas. La cantidad de catecolaminas que puede recibir un tejido depende del grado de inervación simpática del mismo. Una excepción es el tejido encefálico, que capta pequeñas concentraciones circulantes, ya que se nutre de sus propias catecolaminas endógenas. La denervación simpática de un órgano inhibe su capacidad para la recepción de catecolaminas.

Solamente el 2-3 % de catecolaminas se eliminan por la orina sin sufrir modificación. Tienen una vida biológica media corta, de aproximadamente dos minutos en la mayor parte de las especies. Se metabolizan por la acción de la COMT (catecol-O-metil-transferasa) que actúa a nivel de hígado y riñón, produciendo una O-metilación de la adrenalina, noradrenalina y dopamina, transformándolas respectivamente en metanefrina, normetanefrina y metoxitiranina. Estos compuestos sufren una desaminación oxidativa por la acción de la MAO (enzima mitocondrial monoaminooxidasa), que transforma la metanefrina y normetanefrina en

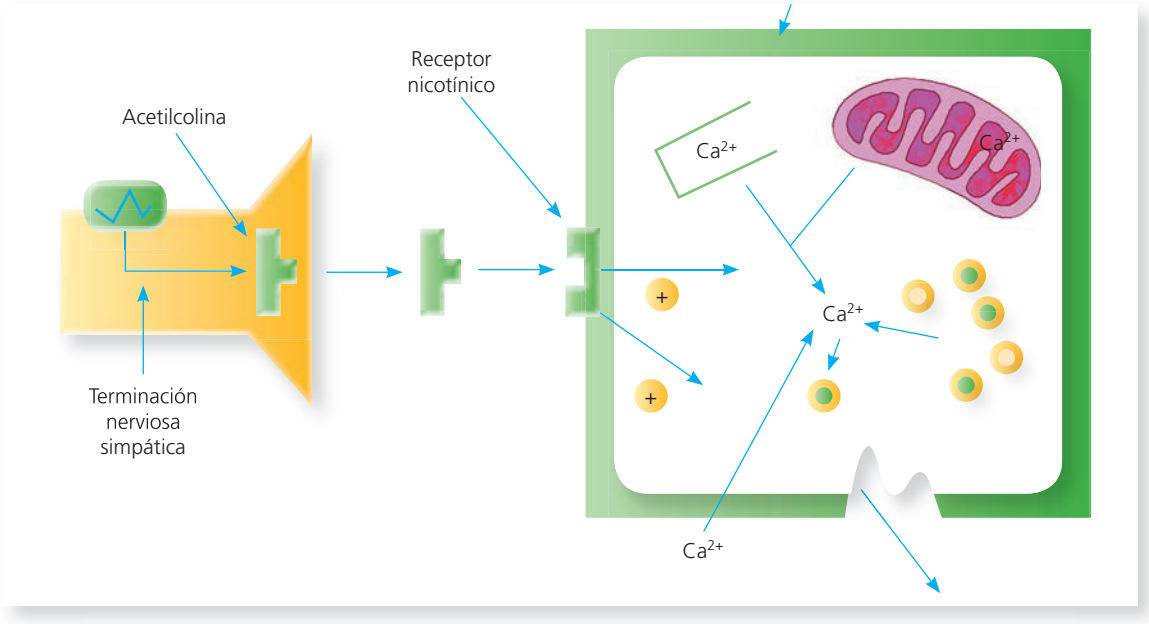


Figura 61.6 Liberación de catecolaminas contenidas en las vesículas de la célula cromafín.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

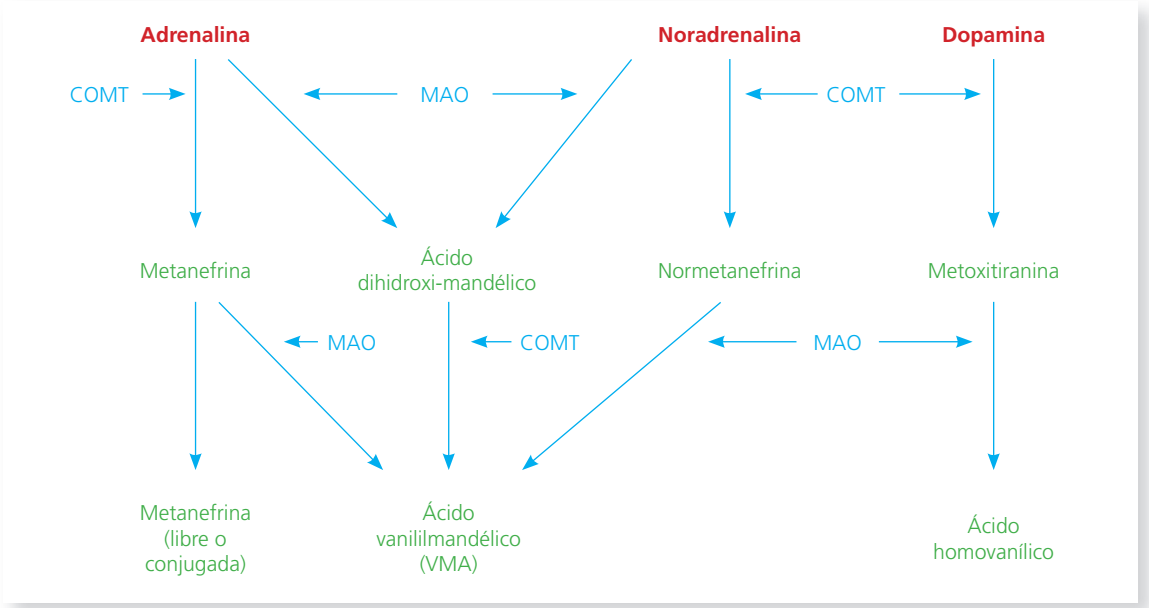


Figura 61.7 Degradación biológica de las catecolaminas. COMT: catecol-o-metil-transferasa; MAO: monoaminooxidasa.

el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (HMMA), que también se conoce como ácido vanililmandélico (VMA), y la metoxitiranina en el ácido homovanílico (figura 61.7).

Los metabolitos resultantes son biológicamente inactivos, hidrosolubles y se eliminan por la orina. El más importante es el ácido vanililmandélico, que se elimina como tal en mayor proporción. Le sigue la metanefrina, bien en forma libre o conjugada con el ácido sulfúrico o glucurónico. El valor de VMA en orina es útil a la hora de establecer un diagnóstico, cuando se trata de conocer el grado de síntesis de catecolaminas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN MEDULOADRENAL

Existe una estrecha relación entre el sistema nervioso simpático y la médula adrenal que influye de forma directa en la secreción de catecolaminas. Así se explica la reacción de "ataque o huida", según la hipótesis presentada por Canon en 1932, por la que la médula adrenal responde ante situaciones de estrés. Por otra parte, la denominada "teoría tono" establece que las células cromafines se encuentran siempre en una situación de alerta, y por ello hay una permanente secreción de catecolaminas. Esta producción se vería incrementada si surge el estado de necesidad que provocaría el correspondiente estímulo nervioso simpático.

Efectivamente, ante un peligro inminente, traumatismo, dolor, hipovolemia, hipotensión, anoxia, etc. se produce un estímulo que es recogido por el sistema nervioso simpático (principalmente a nivel de bulbo, hipotálamo y corteza cerebral), que llegaría a la médula adrenal a través de los nervios esplácnicos. Los cuerpos de las neuronas que inervan las células medulares se localizan en las astas intermedio-laterales de la médula espinal, entre los segmentos T_1-L_4, L_5. Los axones mielinizados llegan directamente a la médula adrenal sin pasar por los ganglios simpáticos, a diferencia de lo que ocurre en otros órganos inervados por el sistema nervioso simpático, que sí reciben neuronas preganglionares. Probablemente exista una inervación específica para las células cromafines productoras de adrenalina y noradrenalina y, en virtud del estímulo recibido (originado por una situación determinada), se secretará mayor o menor dosis de cada una de estas catecolaminas (figura 61.8).

La activación de los nervios esplácnicos produce la secreción de catecolaminas adrenomedulares al torrente circulatorio. Un aumento de la secreción conlleva un aumento de la síntesis, de modo que la reserva de catecolaminas en el interior de la médula adrenal prácticamente se mantiene constante. El equilibrio entre liberación y síntesis se debe a la enzima TH (tirosina-hidroxilasa), cuya inhibición se produce cuando las catecolaminas disponibles llegan a un cierto nivel en el interior de la médula. Al incrementarse la liberación de catecolaminas, disminuye

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

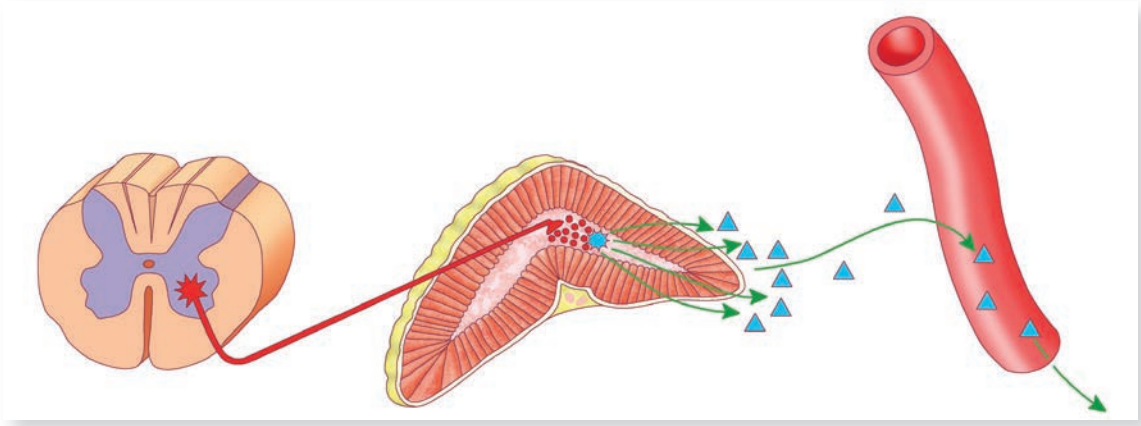


Figura 61.8 La acetilcolina secretada por las terminaciones nerviosas simpáticas preganglionares actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos de las células cromafines. La célula cromafín se considera una neurona simpática postganglionar modificada.

el efecto de inhibición sobre la TH, lo que da lugar a un aumento de la síntesis de estas hormonas.

La estimulación nerviosa aumenta la actividad de la TH, probablemente por algún fenómeno dependiente del AMPc que se traduce en mayor afinidad por el sustrato y el cofactor. Al mismo tiempo, la activación continua de los nervios esplácnicos provoca un aumento del número de moléculas de TH (denominado inducción transináptica) debido a la estimulación de receptores nicotínicos, mediado por una proteína cinasa dependiente del AMPc. Esto permite que aumente la capacidad de las células cromafines para sintetizar catecolaminas en respuesta a un aumento de las demandas fisiológicas.

Otra enzima importante en la síntesis de catecolaminas es la PNMT, pero su actividad está en función de sustancias hormonales más que de factores nerviosos. Así, los glucocorticoides que se producen en la corteza adrenal actúan sobre dicha enzima aumentando su actividad catalizadora en la conversión de noradrenalina en adrenalina.

Experimentalmente está constatado que, al descender la tasa de glucocorticoides, se produce también una reducción de actividad de la enzima PNMT, y cuando estos glucocorticoides se administran, la actividad enzimática se normaliza. Los glucocorticoides también incrementan la actividad de la dopamina-β-hidroxilasa y, en menor grado, la de la TH.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Las hormonas producidas en la médula adrenal intervienen en la regulación del metabolismo intermediario, a fin de dar respuesta a las diferentes situaciones de estrés que se producen en la vida animal. Para que las catecolaminas produzcan unos efectos fisiológicos es imprescindible que a nivel de la membrana celular (en los órganos efectores) existan unos lugares específicos denominados *receptores adrenérgicos*, que son macromoléculas que interactúan con las catecolaminas, dando lugar a un conjunto de reacciones en el interior de la célula que motiva la correspondiente respuesta orgánica.

En 1948, el investigador Alquist, estudiando la intensidad de los efectos que producían las catecolaminas, estableció la existencia de dos tipos de receptores adrenérgicos: α y β. Los receptores α-adrenérgicos son mediadores de efectos estimulantes (respuesta α), y los receptores β median efectos inhibidores (respuesta β), tomando como tipo para ello el músculo liso. Así, los receptores α provocarían contracción del músculo dilatador del iris y los β causarían relajación de la musculatura bronquial. Posteriormente, se comprobó que existían dos tipos distintos de receptores α-adrenérgicos y se denominaron α_1 y α_2, cada uno de los cuales se puede dividir en subtipos adicionales. Los receptores β se dividen en β_1 y β_2 y hay pruebas de que existe una tercera clase: β_3, presente en los lipocitos. Todos estos receptores han sido caracterizados según la potencia relativa de agonistas y antagonistas endógenos y farmacológicos (tabla 61.1).

Los receptores α adrenérgicos tienen gran afinidad por la adrenalina y la noradrenalina, controlando la liberación de estas sustancias a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas. Los receptores α_1, se localizan en lugares postsinápticos y median efectos excitadores de las catecolaminas, tales como vasoconstricción, contracción de los esfínteres gastrointestinales, contracción

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 61.1 Afinidad de los receptores adrenérgicos.

Receptores adrenérgicos α (α_{1a}, α_{1b}, α_{1d}, α_{2a}, α_{2b}, α_{2c}, α_{2d})
noradrenalina > adrenalina >> isoprenalina
Receptores adrenérgicos β (β_1, β_2, β_3)
isoprenalina > adrenalina > noradrenalina
Receptores β_1 → adrenalina = noradrenalina
Receptores β_2 → adrenalina >> noradrenalina
Receptores β_3 → noradrenalina > adrenalina

de la musculatura uterina, respuestas inotrópicas positivas, contracción del músculo dilatador del iris (dilatación pupilar), etc. Los receptores α_2, en función de su localización, pueden clasificarse en presinápticos y postsinápticos. Los primeros se sitúan en terminaciones simpáticas noradrenérgicas y en algunas fibras parasimpáticas. Al activarse estos receptores α_2 presinápticos provocan una disminución del neurotransmisor por parte de las neuronas presinápticas que los contiene, ya sea noradrenalina o acetilcolina. Estos receptores tienen pues una función autorreguladora de retroalimentación, inhibiendo la liberación de noradrenalina cuando la concentración de esta sustancia es alta en la terminación presináptica. En cuanto a los receptores α_2 postsinápticos, su estimulación incrementa la vasoconstricción y la secreción de la hormona GH-RH, que actúa aumentando la liberación de la hormona del crecimiento y disminuye la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina y hormonas como la insulina y vasopresina. La activación de estos receptores también disminuye la lipolisis e incrementa la agregación plaquetaria.

Los receptores β_1 se localizan en lugares postsinápticos y median efectos como la activación cardíaca, relajación intestinal y lipolisis. Los receptores β_2 se localizan en lugares pre y postsinápticos, la activación de los presinápticos incrementa la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas. La activación de los postsinápticos incrementa la relajación de los músculos del útero, la broncodilatación y la glucogenólisis. Los receptores β_1, β_2 y α_2 son glucoproteínas con una estructura semejante. Los receptores α_1 son estructuralmente diferentes.

Los receptores α y ß adrenérgicos se sitúan en las células a nivel de la membrana plasmática. Por su superficie externa, conectan con el medio extracelular para enlazar con la hormona adrenal. Por la cara interna, se acoplan a una unidad proteica que puede ser estimulante o inhibidora -dependiendo del tipo de receptor-. En el caso de los receptores β, al unirse a ellos las catecolaminas agonistas (adrenalina, noradrenalina), se acoplan a una unidad estimulante de la adenil-ciclasa, a través de la fijación de GTP (guanosín-trifosfato) y aumenta la producción de AMPc, que a su vez favorece la activación de la enzima proteína cinasa. En los receptores α_2, el enlace con la hormona hace que se acoplen a una unidad inhibidora, disminuyendo la actividad de la adenil-ciclasa y, por consiguiente, los niveles de AMPc. El AMPc actúa como segundo mensajero en los efectos β-adrenérgicos y también cuando se trata de receptores α_2 (figura 61.9).

En relación a los receptores α_1, la unión del agonista produce una estimulación del fosfatidil-inositol que se degrada en diacilglicerol e inositol trifosfato; este moviliza el Ca^{2+} desde el líquido extracelular y los depósitos celulares. En este tipo de receptor, el segundo mensajero no es el AMPc, sino los productos del fosfatidil inositol y el calcio que interviene en las fosforilaciones proteicas, por un lado activando a la proteína cinasa C y, por otro, uniéndose a una proteína celular para formar el complejo calcio-calmodulina (figura 61.10).

En cuanto a los receptores de la dopamina, también hay dos tipos, los D_1 y D_2. La estimulación de los receptores D_1 activa la adenil-ciclasa, lo que aumenta la formación de AMPc. Produce vasodilatación y liberación de la hormona paratiroidea. La estimulación de los D_2 inhibe la adenil-ciclasa, inhibiendo también la liberación de noradrenalina de terminaciones simpáticas y la secreción de aldosterona, prolactina y renina.

REGULACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos pueden ser regulados por sus propios agonistas o por otros factores o sustancias. En el primer caso, estamos en presencia de lo que se denomina una regulación homóloga y, en el segundo, ante una regulación heteróloga.

La base de la regulación homóloga es un cambio en el número y afinidad de los receptores. Una exposición continuada de los receptores a sus agonistas produce una disminución del número y una desensibilización de dichos receptores, dando lugar a una menor respuesta celular; esto se denomina *down-regulation* o regulación a la baja. El fenómeno

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

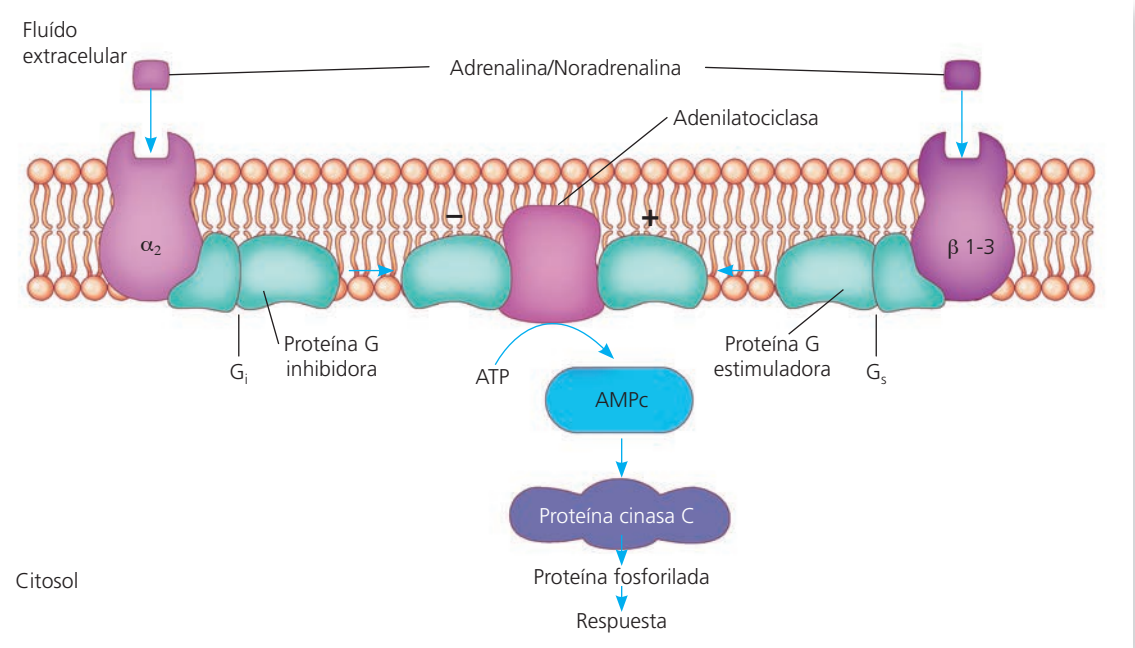


Figura 61.9 Transducción de los receptores adrenérgicos β y α_2. La activación de los receptores β estimula a la adenil-ciclasa con un aumento del AMPc, obteniendo el resultado contrario tras la activación de los receptores α_2.

de desensibilización por dosis excesivas y continuas de catecolaminas se produce por la acción de la enzima proteína cinasa C, que produce la fosforilación de las propias moléculas receptoras. Constituye este proceso una forma rápida de retroalimentación negativa intracelular que limita casi inmediatamente las acciones hormonales. Por el contrario, cuando baja la tasa de agonistas adrenérgicos se produce una supersensibilización y hay un aumento de la respuesta celular –regulación al alza–.

Los receptores adrenérgicos también pueden regularse por otras sustancias, sean o no hormonales. Así, las hormonas tiroideas aumentan el número de receptores adrenérgicos β_1 en el miocardio y, en consecuencia, aumentan la estimulación de las catecolaminas sobre el corazón. Los estrógenos aumentan el número de receptores α adrenérgicos en el útero y la afinidad de los receptores vasculares por las catecolaminas.

EFECTO DE LAS CATECOLAMINAS SOBRE EL ORGANISMO

Las catecolaminas presentan una gran cantidad de funciones que básicamente se podrían inscribir en el metabolismo intermediario, la musculatura lisa y el sistema cardiovascular. Los efectos metabólicos de las catecolaminas tienen como fin primordial la movilización energética, proporcionando glucosa y ácidos grasos libres, sustratos estos de rápida utilización, que conduce a una producción de energía, esencial para el organismo en situaciones de emergencia.

En el metabolismo intermediario de los glúcidos, la adrenalina juega un papel mucho más importante que la noradrenalina al tener, con relación a esta, una afinidad diez veces mayor sobre los receptores β_2, principales mediadores de los efectos metabólicos. Sobre el metabolismo de la glucosa, la adrenalina actúa sobre todo a nivel de hígado, estimulando tanto la glucogenólisis como la neoglucogénesis. Esta hormona enlaza a nivel de membrana con los receptores β-adrenérgicos, activándose la adenil-ciclasa y en consecuencia la producción de AMPc intracelular. Este, a su vez, activa una proteína cinasa, que actúa sobre la glucógeno-fosforilasa, lo que provoca la ruptura del glucógeno, liberándose glucosa e incrementándose la concentración de esta en sangre. Se trata, en definitiva, de una serie de reacciones en cascada que controlan el metabolismo del glucógeno.

También la adrenalina activa la glucogenólisis a nivel del músculo esquelético, con producción de lactato, que es vertido al torrente sanguíneo incrementándose los niveles en sangre de esta sustancia, que por vía hepática se utiliza como sustrato en la neoglucogénesis. Las catecolaminas, a través de los receptores α_1, también pueden activar directa-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

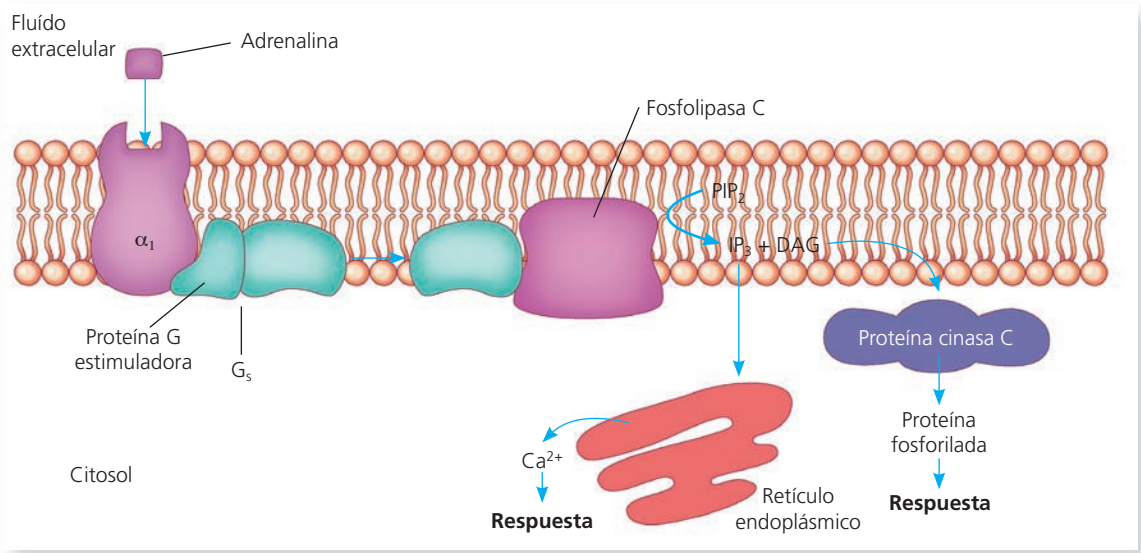


Figura 61.10 Transducción del receptor adrenérgico α_1. La activación del receptor α_1 induce la degradación del fosfatidil inositol, dando diacil glicerol e inositol trifosfato. PIP_2: fosfatidil inositol-4,5-bifosfato; DAG: diacilglicerol; IP_3: inositol-1,4,5-trifosfato.

mente la neoglucogénesis. A nivel de páncreas, las catecolaminas actúan inhibiendo la liberación de insulina –por las células β de los islotes pancreáticos– mediante activación α-adrenérgica, y estimulan la secreción de glucagón por activación β-adrenérgica. Todo ello da como resultado un aumento de la glucemia. Se ha comprobado que el efecto de la insulina sobre el hígado, inhibiendo la liberación de glucosa, y sobre el músculo esquelético y tejido adiposo, estimulando la captación de glucosa, es neutralizado por la acción de las catecolaminas. La adrenalina en el hígado no solo estimula la degradación del glucógeno, sino que inhibe su síntesis, dirigiendo hacia la producción de glucosa libre todos los restos de glucosa disponible, así como de sus precursores. En resumen, las catecolaminas inciden sobre el metabolismo intermediario de los glúcidos, elevando la glucemia y con ello la energía disponible por las células.

Sobre el metabolismo de los lípidos hay que indicar que la adrenalina actúa sobre el tejido adiposo estimulando la lipólisis, mediando para ello los receptores β de las células adiposas, liberándose ácidos grasos libres que proporcionan la energía necesaria al músculo esquelético. La lipólisis se lleva a cabo a través de una lipasa celular que degrada los triglicéridos, produciéndose ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos llegan al hígado, donde son β-oxidados y, posteriormente, se produce una serie de reacciones bioquímicas que tienen por finalidad la obtención de energía. También se utilizan los ácidos grasos por la célula hepática para la síntesis de otros lípidos, fundamentalmente colesterol y fosfolípidos. Los glucocorticoides potencian el efecto de la adrenalina sobre la lipólisis (figura 61.11).

Sobre el metabolismo mineral, las catecolaminas tienen acciones significativas. Disminuyen la secreción de vasopresina por parte de la neurohipófisis a través de los receptores α-adrenérgicos y la respuesta del túbulo colector a esta hormona, aumentando, por consiguiente, el aclaramiento del agua libre. Los receptores β tienen un efecto inverso. Aumentan la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares del riñón, activándose el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, disminuyendo la filtración glomerular e incrementándose la reabsorción de sodio. Estimulan la entrada de potasio en las células hepáticas y musculares, mediando los receptores β_2, contribuyendo con ello al control de la hipercalemia. Las catecolaminas aumentan los niveles de calcio en plasma y orina, y disminuyen los niveles plasmáticos de fósforo.

En cuanto a las acciones de las catecolaminas sobre el músculo liso, hay que señalar que regulan el flujo sanguíneo de determinados órganos debido a la acción directa que ejercen sobre dicho músculo, contrayéndolo o relajándolo. En general, la adrenalina y noradrenalina estimulan el músculo liso del sistema vascular, mediando para ello los receptores α_1, e inhiben el músculo liso visceral, excepto los esfínteres, a través de los receptores β.

La adrenalina produce relajación de la musculatura lisa bronquial, consiguiendo con ello un

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

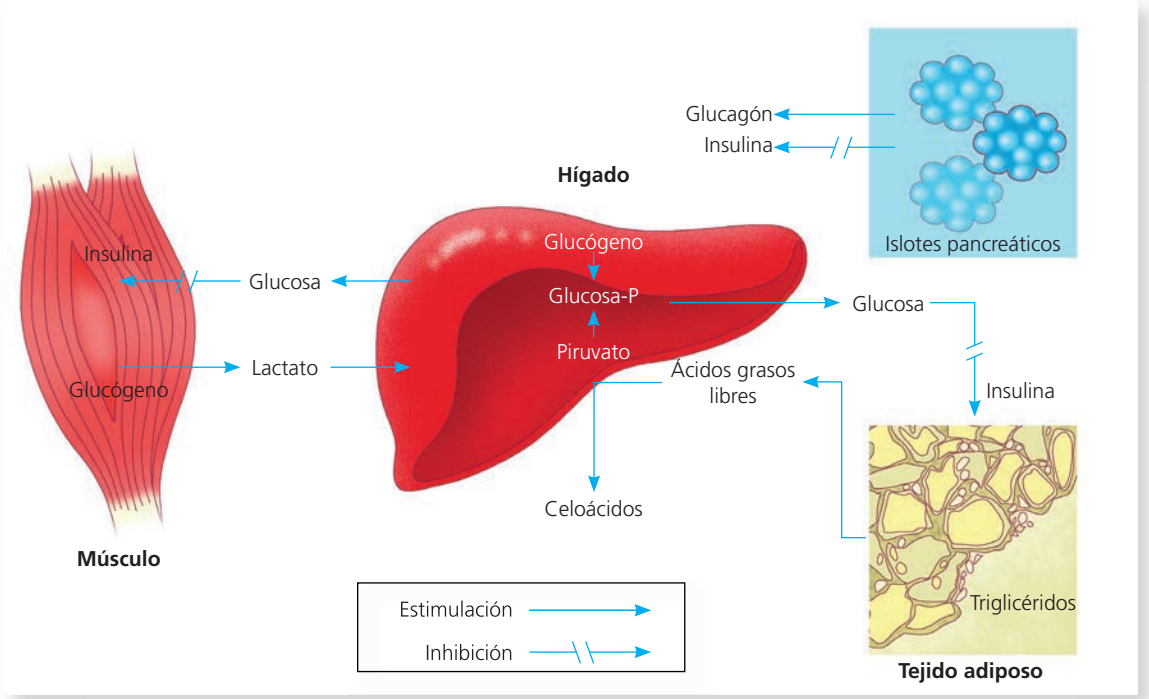


Figura 61.11 Efectos metabólicos de la adrenalina. En el tejido adiposo, la adrenalina estimula la lipólisis. Estimula la glucogenólisis a nivel del músculo esquelético e hígado. En el páncreas, inhibe la liberación de insulina y estimula la secreción de glucagón. El resultado final es un aumento de la glucemia.

aumento del intercambio gaseoso a nivel del alveolo pulmonar, necesario en determinadas situaciones de peligro. Esta acción es mediada por receptores β_2 (por lo que la noradrenalina tiene poco efecto sobre el músculo liso bronquial), utilizándose en consecuencia la adrenalina para el tratamiento del asma bronquial. Existen, sin embargo, agonistas específicos de los receptores β_2 que producen broncodilatación sin modificar las funciones cardíacas. La adrenalina y noradrenalina, a través de los receptores α, provocan una vasoconstricción de los vasos pulmonares, disminuyendo la congestión de la mucosa bronquial. Por otra parte, la adrenalina provoca una breve apnea cuando se inyecta a los animales por vía intravenosa; probablemente se debe a una inhibición refleja del centro respiratorio de la médula oblonga por un mecanismo barorreceptor y debido también en parte a una inhibición directa sobre dicho centro.

Sobre el músculo liso uterino, las catecolaminas en general provocan contracción de este por estimulación de los receptores α-adrenérgicos, y relajación cuando se estimulan los receptores β-adrenérgicos. La adrenalina, al tener sobre los receptores β_2 un efecto muy marcado, causa relajación del útero; sin embargo, cuando interactúan adrenalina y noradrenalina sobre los receptores α provocan contracción uterina.

No obstante, la respuesta del útero a la acción de las catecolaminas varía en función de la dosis administrada, la especie animal, la fase del ciclo sexual y, en su caso, la etapa de gestación. Así, en la gata no preñada la adrenalina inhibe la motilidad uterina, pero una vez gestante la administración de esta hormona provoca rápidamente contracción del útero.

Los efectos de las catecolaminas sobre el músculo liso de la vejiga varían según las especies y están en función de la situación de los receptores α y β. Producen contracción del trígono y esfínteres vesicales al estar localizados principalmente en estas zonas los receptores α, y relajan el músculo detrusor de la vejiga por mediación de los receptores β_1, situados en dicho músculo. La musculatura lisa gastrointestinal es inhibida por la acción de las catecolaminas, inhibiéndose por consiguiente las funciones digestivas, disminuyendo la motilidad y el tono basal del estómago e intestino a la vez que contraen los esfínteres. Intervienen en ello dos mecanismos, uno es la inhibición directa del músculo liso que median los receptores β_1, y otro sería la inhibición de la liberación de acetilcolina en el plexo de Auerbach que median los receptores α_2 en las terminaciones simpáticas preganglionares. Sobre el ojo, la adrenalina produce relajación del músculo ciliar al estimular los receptores β, mejorando la vi-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sión lejana –importante en situaciones de peligro–, y contrae el músculo radial del iris a través de un efecto α_1, con dilatación pupilar.

En el sistema cardiovascular, sobre el corazón, las catecolaminas estimulan las funciones cardíacas a través de los receptores β_1, que se traduce en un aumento de la excitabilidad, de la velocidad de conducción y de la frecuencia cardíaca. Hay, por consiguiente, un incremento del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno por el miocardio. La acción de la adrenalina al incrementar el rendimiento cardíaco es un obvio efecto beneficioso en situaciones que son descritas como "lucha o huida", garantizando el aporte de oxígeno y sustratos para la producción de energía en tejidos críticos, como comentaremos más adelante.

Sobre los vasos sanguíneos, la noradrenalina aumenta la vasoconstricción al activar los receptores α_1 y α_2. En las arterias renal y mesentérica, la adrenalina provoca vasoconstricción independientemente de la dosis, lo que indica que en estos vasos los receptores α predominan sobre los β. Cabe indicar que la noradrenalina aumenta tanto la presión sistólica como la diastólica. La adrenalina aumenta principalmente la sistólica y la presión del pulso. La adrenalina promueve la erección peneana a través de una vasodilatación vascular mediada por receptores β. La estimulación de receptores α con grandes dosis de adrenalina y noradrenalina producen vasoconstricción y eyaculación (tabla 61.2).

Tabla 61.2 Efectos de las catecolaminas sobre diferentes órganos.

Órganos efectores	Receptor	Respuesta
Ojo		
Músculo radial iris	α_1	Contracción (miosis)
Músculo ciliar	β	Relajación visión lejana
Corazón		
Nódulo S-A	β_1	Incremento gasto cardíaco
Atrio	β_1	Incremento contracción y velocidad de conducción
Nódulo A-V	β_1	Incremento de automaticidad y de la velocidad de conducción
Fascículo de His y Sistema de Purkinje	β_1	Incremento de automaticidad
Ventrículos	β_1	Incremento de contracción de automaticidad y de la velocidad de conducción
Arterias y arteriolas		
Coronarias	α; β_2	Contracción; dilatación
Piel y mucosa	α	Contracción
Músculo esquelético	α; β_2	Contracción; dilatación
Cerebral	α	Contracción
Pulmonar	α; β_2	Contracción; dilatación
Vísceras abdominales	α; β_2	Contracción; dilatación
Renal	α_1; β_2	Contracción; dilatación
Venas		
Sistémico	α_1; β_2	Contracción; dilatación
Pulmones		
Músculo traqueal y bronquial	β_2	Relajación
Glándulas bronquiales	α_1; β_2	Secreción ↓; secreción ↑
Estómago		
Motilidad y tono	α_2; β_2	Disminuidos generalmente
Esfínteres	α	Contracción generalmente
Secreción	α_2; β	Inhibición
Intestino		
Motilidad	α_1; β_1	Disminución
Esfínteres	α	Contracción generalmente
Secreción	α_2	Inhibición
Vesícula y conductos biliares	β_2	Relajación
Riñón	β_1	Secreción de renina

Continúa en la página siguiente

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 61.2 cont. Efectos de las catecolaminas sobre diferentes órganos.

Órganos efectores	Receptor	Respuesta
Vejiga urinaria		
Músculo detrusor	β	Relajación generalmente
Trígono y esfínter	α	Contracción
Uréter		
Motilidad y tono	α	Incremento
Útero	α; β_2	Preñada: contracción (α) No preñada: relajación (β)
Órganos sexuales del macho	α	Eyaculación
Piel		
Músculos pilomotores	α	Contracción
Glándulas sudoríparas	α	Secreción localizada
Cápsula esplénica	α; β_2	Contracción; relajación
Músculo esquelético	β_2	Vasodilatación arterias musculares, glucogenólisis
Hígado	α_1; β_2	Gluconeogénesis; glucogenólisis
Páncreas		
Islotes (células alfa) glucagón	β_2	Secreción incrementada
Islotes (células beta) insulina	α_2	Secreción disminuida
Islotes (células delta)	β	Secreción aumentada
Células adiposas	α_2 β_1	Inhibición lipólisis Estimulación lipólisis
Glándulas salivales	α_1 β	Secreción K y agua Secreción de amilasa
Glándula pineal	β	↑ Síntesis de melatonina
Neurohipófisis	α_2 β_1	↓ de hormoma antidiurética ↑ de hormoma antidiurética

FUNCIÓN DE LAS CATECOLAMINAS ANTE DETERMINADAS SITUACIONES DEL ORGANISMO

Las catecolaminas son vertidas al torrente sanguíneo de forma masiva en aquellos estados en los que hay un riesgo grave para la vida o la integridad orgánica. Ante una situación de emergencia, es fundamental el efecto biológico de estas hormonas para desarrollar la estrategia *fight or flight* –lucha o huida–. Hay un aumento de la actividad cardíaca, broncodilatación, midriasis, vasodilatación muscular, paralización del paquete intestinal; en definitiva, se trata de reservar de modo prioritario toda la energía posible para una posterior utilización.

La situación de estrés es una de las que se producen con mayor intensidad y frecuencia en el mundo animal. Su importancia en relación con la liberación de catecolaminas está fuera de toda duda y son, junto con los glucocorticoides, las principales hormonas de respuesta al estrés; sin embargo, las catecolaminas son especialmente importantes en situaciones graves que requieren una respuesta rápida y eficaz.

En la adaptación al estrés, por tanto, participan activamente la médula y la corteza adrenal. La continuidad anatómica de estas estructuras refleja también una relación funcional entre el sistema nervioso adrenérgico y el eje CRH (hormona liberadora de corticotropina)-ACTH (hormona adrenocorticotrópica)-cortisol. La mayoría de las situaciones de estrés activan a un tiempo tanto la producción de CRH como las neuronas adrenérgicas del hipotálamo. La CRH liberada incrementa la descarga adrenérgica y, a su vez, la noradrenalina aumenta la liberación de CRH que actúa sobre la glándula pituitaria produciendo ACTH, y esta a su vez estimula la corteza adrenal con aumento de la secreción de cortisol. Cortisol y adrenalina intervienen en la producción de glucosa, el primero facilitando el sustrato ami-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

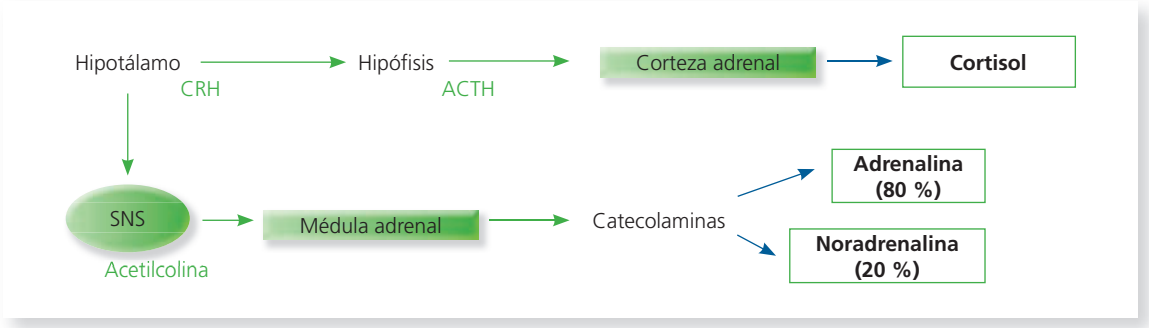


Figura 61.12 La médula y corteza adrenal participan en la adaptación al estrés. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CRH: hormona liberadora de corticotropina; SNS: sistema nervioso simpático.

noácido para la gluconeogénesis y la segunda de forma rápida activando la glucogenólisis. Asimismo, hay que indicar que la CRH, junto con cantidades excesivas de cortisol, impide el crecimiento y reproducción debido a que estas no son funciones útiles durante el estrés. La respuesta a esta situación es en definitiva el resultado de la integración del sistema nervioso y del endocrino (figura 61.12).

Frente a las bajas temperaturas, las catecolaminas actúan produciendo vasoconstricción cutánea y piloerección, disminuyendo la pérdida de calor. Asimismo, al incrementar la actividad metabólica de sustancias como glucosa, ácidos grasos, etc. y el consumo de oxígeno, se produce un aumento de la producción de calor. La médula adrenal interviene fundamentalmente en la utilización de carbohidratos.

En cuanto a la actividad física, cuando es intensa o continua, también se activa la médula adrenal. Las catecolaminas aumentan el flujo sanguíneo que llega a la musculatura debido a la vasodilatación muscular. Al mismo tiempo producen una vasoconstricción esplácnica y renal que mantiene la tensión y el flujo cerebral. Movilizan las reservas de energía estimulando la glucogenólisis hepática y muscular y la lipólisis muscular y del tejido adiposo. Se produce, por consiguiente, un incremento de lactato, glucosa y ácidos grasos libres.

En situaciones de hipoglucemia puede aumentar de forma considerable la adrenalina en sangre. La respuesta medular se origina principalmente en el hipotálamo y en menor medida en el tronco del encéfalo o en la médula espinal. La activación de la médula adrenal tiene lugar aun cuando haya pequeñas disminuciones de glucemia, amortiguando de este modo las variaciones fisiológicas que se produzcan. Al descender la glucemia, se produce también una disminución del nivel de glucosa en las neuronas del hipotálamo, inhibiéndose el tono simpático y estimulándose la médula adrenal. La adrenalina mantiene los niveles de glucemia porque estimula la liberación hepática de glucosa al aumentar la glucogenólisis y neoglucogénesis, disminuyendo la utilización muscular de la glucosa, y a nivel pancreático inhibe la secreción de insulina y estimula la de glucagón. Así, aumenta el nivel de glucosa disponible para el cerebro. La adrenalina produce taquicardia, aumento de presión, sudoración, etc., indicadores estos del estado de hipoglucemia aguda que se está sufriendo, importante en sujetos diabéticos ya que el uso de β-bloqueantes adrenérgicos enmascararía el cuadro hipoglucémico. La glucemia puede mantenerse aun en ausencia de adrenalina cuando la secreción de glucagón es adecuada, pero no pueden faltar ambas hormonas.

En sentido contrario, cuando el aporte de alimentos desciende o se suprime, disminuye el tono simpático y en consecuencia el metabolismo basal, toda vez que interesa una reducción del gasto energético.

En situaciones agudas (insuficiencia cardiocirculatoria, enfermedades, lesiones traumáticas, etc.) es fundamental para el organismo la hipersecreción de catecolaminas, que producen vasoconstricción manteniendo con ello la tensión sanguínea, reducen el gasto energético, estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumentan los niveles de sustratos disponibles para el mantenimiento de las funciones vitales. Esta actividad adrenomedular aumentada empieza a decrecer al cabo de los primeros días y comienza el aumento del tono simpático, indicándose con ello el paso de una situación aguda a un estado crónico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Berne, R.M. y Levy, M.N. *Fisiología*. Barcelona. 2009. Elsevier España.
- Costanzo, L.S. *Fisiología*. Barcelona. 2014. Elsevier España.
- Cunnigham, J.G. *Fisiología Veterinaria*. 2014. Barcelona. Elsevier España.
- Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica***.** 2011. Elselvier. Amsterdam; Madrid.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (eds). *Histología Básica*. 2005. Masson S.A. Barcelona.
- Schmidt, R.F. y Thews, G.(eds.). *Fisiología humana*. 2009. Mc Graw-Hill. Madrid.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. 2014. Panamericana. Madrid.
- Tresguerres, J.A.F. *Fisiología humana*. 2014. Mc Graw-Hill. Madrid.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 62

Riñón. Timo. Prostaglandinas

Paula Alexandra Martins de Oliveira

Contenidos:

- **Riñón: producción hormonal.**
- **Sistemas que regulan la circulación renal y el volumen de líquido extracelular.**
- **Calicreínas y cininas.**
- **Péptido natriurético atrial.**
- **Prostaglandinas.**
- **Endotelinas.**
- **Regulación de la formación de hemoglobina y de eritrocitos.**
- **Timo: linfocitos, timulina, factor tímico circulante, timosinas y timopoyetina.**
- **Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.**
- **Acciones biológicas.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El riñón tiene funciones depuradoras y reguladoras del medio interno. También es un órgano endocrino y está implicado en varias hormonas importantes. En este capítulo serán mencionadas las hormonas renales, así como las diferentes hormonas producidas en otros tejidos pero que están estrechamente relacionadas con la función renal.

RIÑÓN: PRODUCCIÓN HORMONAL

Hormonas producidas por el riñón

Las hormonas producidas en el riñón son:

- Renina: desencadena la acción del sistema renina-angiotensina (SRA).
- Calicreínas: actúan sobre las globulinas plasmáticas para dar origen a las cininas de acción vasodilatadora, opuesta a la acción del SRA.
- Prostaglandinas: en el riñón se producen varias prostaglandinas; tienen acción opuesta a la del SRA.
- Endotelinas: grupo de péptidos con varias acciones en el riñón.
- Eritropoyetina: estimula la formación de eritrocitos en la médula ósea.
- 1,25-dihidroxivitamina D3: regula la homeostasis del calcio (el tema correspondiente será tratado en la regulación del metabolismo del calcio).

Hormonas que actúan sobre el riñón

Existe un número considerable de hormonas, producidas o no en el riñón, que ejercen su acción en él:

- Aldosterona
- Péptido natriurético atrial
- 1,25-(OH)2-vitamina D3
- Hormona antidiurética (vasopresina)
- Prostaglandinas
- Cortisol
- Insulina
- Glucagón
- Tiroxina
- Catecolaminas

SISTEMAS QUE REGULAN LA CIRCULACIÓN RENAL Y EL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

Sistema renina-angiotensina

La renina es una glicoproteína con actividad proteolítica. Es sintetizada por las células justaglomerulares, localizadas en las paredes de las arteriolas aferentes inmediatamente proximales a los glomérulos; se sintetiza y almacena en forma inactiva llamada pro-renina y se transforma en la forma activa dentro de los gránulos secretores. El funcionamiento de este sistema está esquematizado en la figura 62.1.

Los activadores más importantes de la secreción de renina por las células justaglomerulares son: a) la disminución del volumen y presión sanguínea que actúa sobre los barorreceptores y receptores de volumen, localizados en la arteriola aferente; b) la disminución de la concentración de sodio que actúa a través de los quimiorreceptores de la mácula densa y c) estimulación por la noradrenalina (beta-adrenérgico) liberada en las terminaciones simpáticas del aparato justaglomerular.

La renina no tiene actividad vasopresora propia, actúa sobre una glicoproteína de 57 kDa sintetizada en el hígado y liberada en la sangre, el angiotensinógeno o globulina plasmática a-2. En el sistema circulatorio, el angiotensinógeno, por acción proteolítica de la renina, origina un decapéptido llamado angiotensina I. La angiotensina I es convertida en un octapéptido, la angiotensina II, por acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que es producida por el endotelio vascular en el pulmón, hígado, corteza adrenal, páncreas, riñón, bazo y neurohipófisis. La localización más importante de formación de angiotensina II es el epitelio vascular pulmonar. Esta enzima también degrada la bradicinina, inactivándola. Existe también la angiotensina III (heptapéptido) y la angiotensina IV (hexapéptido), con actividad biológica significativa.

Acciones biológicas

La angiotensina II es el vasopresor fisiológico conocido más importante. La angiotensina III tiene un efecto más pequeño; actúa a través de la unión a receptores de membrana de alta afinidad en el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

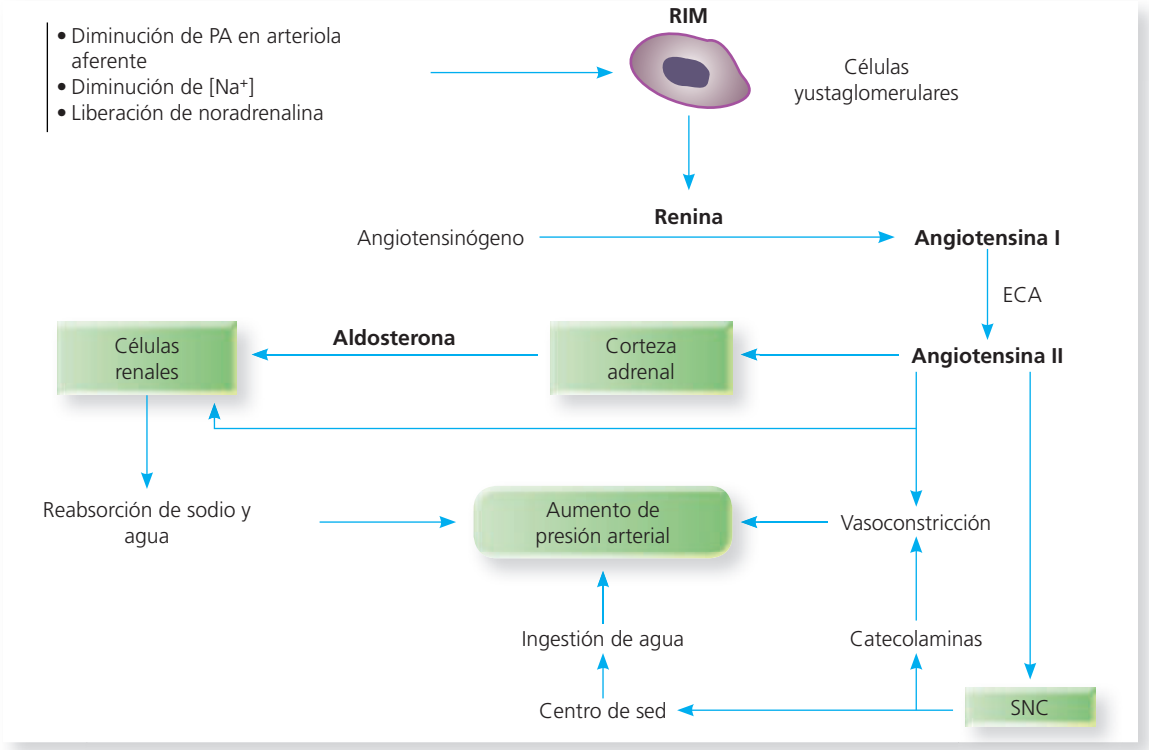


Figura 62.1 Sistema renina-angiotensina en el aumento de la presión arterial. ECA: enzima de conversión de angiotensina; SNC: sistema nervioso central.

músculo liso vascular, produciendo una fuerte vasoconstricción, aumentando la presión arterial. Su acción predomina en las arterias del corazón (coronarias), en la piel y en el cerebro. En el sistema nervioso central, la angiotensina II ejerce una acción estimuladora sobre el centro de la sed y la secreción de hormona antidiurética (ADH).

En el riñón, la angiotensina II contrae las arteriolas eferentes produciendo dos efectos sobre la dinámica de los capilares peritubulares que elevan la reabsorción de Na^+ y agua. Primero, la contracción de la arteriola eferente reduce la presión hidrostática de los capilares peritubulares, lo que aumenta la reabsorción tubular, especialmente en los túbulos proximales. Segundo, la contracción arteriolar eferente, al reducir el flujo sanguíneo renal, aumenta la fracción de filtración del glomérulo y aumenta la concentración de proteínas y la presión coloidosmótica en los capilares peritubulares, aumentando, de este modo, la reabsorción tubular de agua y de Na^+. Además de eso, la angiotensina II estimula directamente la reabsorción de Na^+ en los túbulos proximales, en el asa de Henle, en los túbulos distales y en los túbulos colectores.

La angiotensina II ejerce efectos importantes en las glándulas adrenales, estimulando la liberación de catecolaminas por la médula adrenal y aumentando su efecto vasoconstrictor. Por otro lado, las catecolaminas potencian la acción vascular de la angiotensina II. En la corteza adrenal, la angiotensina II estimula la síntesis y secreción de aldosterona. Este mineralocorticoide aumenta la reabsorción tubular de Na^+ y la secreción de K^+ y de H^+. La aldosterona es secretada por la zona glomerular de las glándulas adrenales y actúa en las células mucosas del túbulo distal y colector de la nefrona, que tiene receptores citoplasmáticos para la hormona. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ y, a la vez, aumenta la secreción de potasio por estimulación de la bomba Na^+/K^+-ATPasa, en la cara basolateral de la membrana del túbulo colector. También aumenta la permeabilidad al Na^+ en la cara luminal de la membrana.

La reabsorción activa de sodio por la aldosterona en la porción final de los túbulos distales y colectores es seguida por la reabsorción de agua también en los mismos túbulos, por lo que la osmolaridad permanecerá constante. Las variaciones de osmolaridad están controladas por la ADH, a través del aumento de permeabilidad al agua que ejerce sobre el túbulo contornado distal, túbulo colector.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

CALICREÍNAS Y CININAS

Las calicreínas son enzimas proteolíticas que actúan sobre globulinas-a2 plasmáticas (cininógenos) para producir cininas. La cinina de mayor importancia fisiológica es la bradicinina, que es el vasodilatador más potente que se conoce. Existen calicininas producidas por órganos (riñón, glándulas salivares, páncreas), siendo las más importantes de estas la renal y la plasmática. La actividad catalítica se ejerce sobre grupos serina. En el plasma existe precalicreína, que se transforma en calicreína por acción del factor XII de la coagulación, el cual es por su parte activado por la calicreína plasmática. La calicreína renal se localiza en el túbulo distal, donde aumenta el flujo renal.

El cininógeno plasmático produce bradicinina y el cininogéno renal, calidina. Estas sustancias interaccionan con el SRA, ejerciendo un efecto global opuesto. Además de producir cininas con un potente efecto vasodilatador, el sistema parece autolimitarse porque la bradicinina cataliza también la transformación de pro-renina en renina. La ECA, como se citó anteriormente, no solo favorece la formación de angiotensina I, sino que también inactiva las cininas. Finalmente, estas sustancias también median la producción y excreción de prostaglandinas renales; la cinina tiene un efecto estimulador y la calicreína inhibidor.

Efectos biológicos

Las cininas producen hipotensión debido a una vasodilatación muy amplia. Aumentan el flujo sanguíneo renal, el flujo urinario y la excreción renal de Na^+. Este sistema también estimula la síntesis de prostaglandinas, al activar la fosfolipasa A_2 que libera su precursor, el ácido araquidónico.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL

El péptido natriurético atrial (PNA) es una hormona que fue descrita por primera vez en 1984 y que está implicada en el control del líquido extracelular. Se sintetiza en forma de prohormona, almacenada como un péptido en los gránulos de las células del miocardio atrial. Este péptido es liberado por las células de los atrios cuando sufren distensión.

La secreción de PNA es estimulada por: a) aumento de la presión arterial; b) aumento de la concentración iónica en la sangre; c) taquicardia atrial y d) distensión atrial por aumento de volumen (figura 62.2).

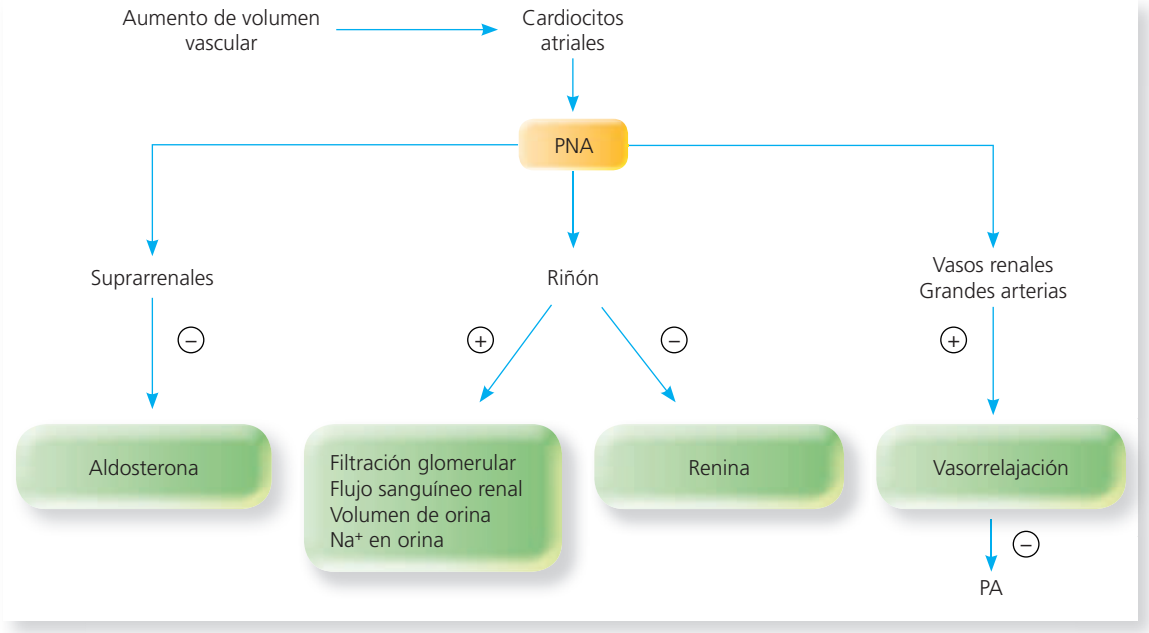


Figura 62.2 Acción del péptido natriurético atrial sobre la función renal y en otros tejidos. PNA: péptido natriurético atrial; PA: presión arterial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PROSTAGLANDINAS

La función normalizadora renal no es suficiente para evitar la hipertensión arterial. Existen sustancias que mantienen un estado fisiológico de vasodilatación que impide la acción vasoconstrictora excesiva de los sistemas renina-angiotensina y simpático. Estas sustancias son las prostaglandinas E2 (PGE_2) y las prostaglandinas I2 (PGI_2), también denominadas prostaciclinas, que regulan en el riñón el flujo de sangre, la producción de renina y la excreción de agua y Na^+.

El tipo y la concentración relativa de las principales prostaglandinas sintetizadas en el riñón son diferentes en la corteza y la médula renal, siendo la médula el principal sitio de producción y acción de las prostaglandinas renales. Las principales áreas de síntesis de prostaglandinas en la corteza son los glomérulos y las arteriolas (prostaciclina) y los túbulos colectores corticales (PGE_2). La prostaciclina es la principal prostaglandina sintetizada en la corteza renal. Sus funciones vasodilatadoras son fundamentales en la regulación del flujo sanguíneo renal, incluyendo la tasa de filtración glomerular, la resistencia vascular y la secreción de renina.

La médula sintetiza principalmente PGE_2 en las células intersticiales, en el asa de Henle ascendente y en los conductos colectores. La PGE_2 medular es esencial en la regulación de la excreción renal de NaCl y agua a través de cuatro mecanismos principales: a) aumento del flujo sanguíneo renal; b) inhibición del transporte de Na^+ en el asa de Henle ascendente; c) antagonismo de la acción de la ADH en el conducto colector y, por lo tanto, disminución de la permeabilidad al agua, y d) inhibición de la reabsorción de Na^+ y urea a partir del conducto colector.

Cuando se estimula el SRA, se produce vasoconstricción y liberación de ADH y aldosterona, que aumentan la reabsorción de Na^+ y agua. Sin embargo, también son activados mecanismos de retroalimentación, como los de calicreína-cinina y la formación de prostaglandinas y prostaciclinas. Las prostaglandinas regulan los efectos del SRA y, por su parte, ejercen también una acción de *feed back* sobre el mismo. Resumiendo, las prostaglandinas renales producen vasodilatación, disminución de la reabsorción de Na^+ y disminución de la reabsorción de agua, ejerciendo como resultado una acción hipotensora.

Mecanismo de acción

Las prostaglandinas ejercen su acción a través de la inhibición de la adenilciclasa y disminución de AMPc, oponiéndose al efecto de la ADH que produce un aumento del nucleótido cíclico. También, bien sea directa o indirectamente, pueden actuar disminuyendo la afinidad de la bomba Na^+/K^+ por el Na^+ o el ATP. Esta inhibición de la Na^+/K^+-ATPasa lleva a una disminución de la extrusión de Na^+ al líquido peritubular y, como consecuencia, se elimina más sodio en la orina. Al disminuir el Na^+ plasmático, disminuye el volumen plasmático y con eso la presión sanguínea.

ENDOTELINAS

Las endotelinas (ET) fueron aisladas en 1988 a partir de cultivos de células endoteliales. Los tres miembros de la familia, endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina- 3 (ET-3), son péptidos con 21 aminoácidos, producidos en varios tejidos. Actúan como moduladores del tono vascular, de la proliferación celular y de la producción de hormonas.

Las endotelinas son secretadas principalmente por el endotelio, pero también en otros sitios no vasculares del riñón, actuando de forma paracrina o autocrina sobre células diana, en las cuales fueron identificados receptores de tipo A en el músculo liso vascular y de tipo B en las células del glomérulo y del segmento delgado del asa de Henle. Su mecanismo de acción ocurre a través de la estimulación del mecanismo de fosfolipasa C-trifosfato de inositol-calcio, provocando una vasoconstricción muy intensa. Al producir la contracción de las arteriolas aferentes y eferentes, disminuye la tasa de filtración glomerular. Las ET provocan la contracción de las células glomerulares mesangiales, lo que también reduce el área de filtración. Además de eso, las endotelinas provocan el crecimiento y la síntesis de prostaglandinas en estas células. Esto último podrá constituir una autorregulación del efecto vasoconstrictor de endotelinas.

Las endotelinas ejercen efectos sobre la excreción de sodio. Al disminuir la filtración renal y aumentar la concentración de aldosterona y renina circulante, ejercen un efecto antinatriurético. Pero, sobre el riñón aislado, ejercen una acción natriurética. Los mecanismos que explican esta acción natriurética son: a) inhibición de la secreción de renina por las células justaglomerulares; b) estimulación de los miocitos para liberar el PNA y c) reducción del gradiente electroquímico a través de la inhibición de la Na/K-ATPasa en el túbulo colector medular. Dado que la acción de la endotelinas es fundamentalmente intrarrenal, su acción más importante es, muy probablemente, la natriurética.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las endotelinas ejercen un efecto inhibidor de la reabsorción de agua, produciendo un aumento del flujo urinario. Esta acción se debe a la inhibición del sistema arginina-vasopresina, que aumenta la permeabilidad al agua en el túbulo colector.

Relación entre los distintos efectores hormonales-enzimáticos en la regulación de la función renal que modifican la presión arterial

Los sistemas que fueron mencionados anteriormente intervienen y contribuyen en la regulación de la circulación renal y del volumen del líquido extracelular. Factores como la disminución de la concentración de sodio, la disminución del volumen o de la presión o la estimulación simpática desencadenan la secuencia siguiente: liberación de catecolaminas por las terminales simpáticos en el aparato justaglomerular y liberación de renina, la cual, por la secuencia de activación descrita anteriormente (principalmente a través de la angiotensina II y aldosterona), estimula: a) el aumento de la presión arterial; b) la reabsorción renal de sodio y c) la disminución de la filtración glomerular.

Si la presión arterial o la concentración de Na^+ aumentan, se produce una disminución de la actividad del SRA y, como consecuencia, de la retención renal de agua y de Na^+. También serán estimulados los sistemas vasodilatadores y diuréticos calicreína-calicinina, el PNA y las prostaglandinas. El K^+ también regula estos procesos. Su aumento en la sangre provoca secreción de aldosterona, que por su parte favorece la excreción renal de K^+, a la vez que estimula la reabsorción renal de Na^+.

La acción de los sistemas SRA y calicreína-calicinina con efectos opuestos es parcialmente controlada por la interacción de los mismos con el mecanismo de las prostaglandinas renales. Estas últimas atenúan el efecto vasoconstrictor y antidiurético de la angiotensina, y aumentan el efecto vasodilatador y diurético de las cininas.

Enfermedades relacionadas

La hipertensión arterial es más frecuente y se desarrolla a lo largo de la vida del animal, consistiendo en el aumento de la presión arterial diastólica (por ejemplo, $\geq$ 120 mmHg en el perro y el gato) y sistólica (por ejemplo, $\geq$160 mmHg en el perro y en el gato). El mantenimiento de la presión arterial normal es el resultado de la integración de los sistemas hormonales ya referidos: renina-angiotensina-aldosterona, péptido natriurético atrial, hormona antidiurética, calicreína-cinina, prostaglandinas y la ingesta de sal. La hipertensión arterial crónica e incontrolada puede afectar a los ojos (retinopatía hipertensiva, coroidopatía hipertensiva, neuropatía óptica hipertensiva); los riñones (hipertensión glomerular y glomerulosclerosis, pudiendo progresar hacia la enfermedad renal crónica); el corazón (hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y lesión vascular) y el sistema nervioso central (lesiones cerebrovasculares). En el perro y en el gato, las causas de hipertensión arterial son: a) la enfermedad renal crónica (hipertensión renovascular por disminución del flujo sanguíneo renal, disminución de la excreción de sodio); b) las enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, aldosteronismo primario) y c) los tumores productores de catecolaminas (feocromocitomas).

REGULACIÓN DE LA FORMACIÓN DE HEMOGLOBINA Y DE ERITRÓCITOS

Eritropoyetina

La eritropoyetina es una glicoproteína de 34 kDa. Aproximadamente el 90 % de la eritropoyetina es producida por los riñones y el 10 % restante es de origen extrarrenal, sintetizados principalmente por el hígado. No se sabe exactamente dónde es producida la eritropoyetina en los riñones. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la eritropoyetina es secretada principalmente por los fibroblastos intersticiales. Cuando los dos riñones son extirpados o destruidos por enfermedad renal, el animal queda anémico, porque el 10 % de eritropoyetina producida por otros tejidos (principalmente por el hígado) solamente tiene capacidad para estimular menos de la mitad de la producción de eritrocitos del organismo.

La disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2) es el principal estímulo para la producción de eritropoyetina. Los niveles plasmáticos fisiológicos de la eritropoyetina son relativamente bajos, cerca de 100 pp/ml, mientras que en situaciones de hipoxemia asociada la anemia pueden alcanzar los 100.000 pp/ml. Además de la anemia, existen otras causas de hipoxia como son la hipovolemia, la baja concentración de hemoglobina, la disminución del flujo de sangre y las enfermedades pulmonares.

La hipoxia del tejido renal lleva al aumento de los niveles tisulares del factor de inducción por hipoxia-1 (HIF-1), que sirve como factor de transcripción para un gran número de genes inducidos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

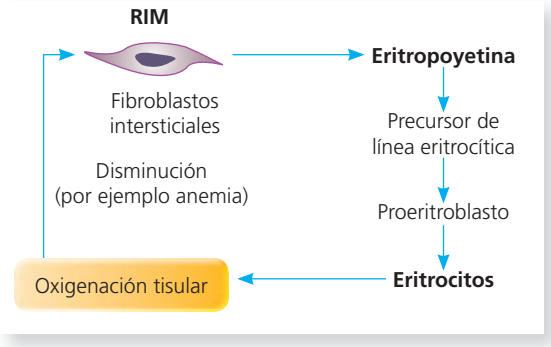


Figura 62.3 Mecanismo de la eritropoyetina para aumentar la producción de eritrocitos cuando la oxigenación de los tejidos disminuye.

por hipoxia, incluyendo el gen de la eritropoyetina. El HIF-1 se une a los elementos de respuesta a la hipoxia en el gen de la eritropoyetina, induciendo la transcripción de RNAm y, por último, el aumento de la síntesis de eritropoyetina. El efecto principal de la eritropoyetina es la estimulación de la producción de proeritroblastos a partir de las células-tronco hematopoyéticas (unidad formadora de colonia de eritrocitos-CFU-Y) en la médula ósea. Además, una vez formados los proeritroblastos, la eritropoyetina también estimula la diferenciación más rápida de esas células por los distintos estadios eritroblásticos, en relación al proceso normal, acelerando aún más la producción de nuevos eritrocitos. La rápida producción de células continúa mientras se mantenga el bajo nivel de oxígeno o hasta que hayan sido producidos suficientes eritrocitos para transportar adecuadas cantidades de oxígeno a los tejidos (figura 62.3).

Mecanismo de acción

La eritropoyetina estimula la eritropoyesis a través de su conexión al receptor de la eritropoyetina (Epo-R). El nivel de expresión del Epo-R en las células eritroides precursoras depende de su estadio de diferenciación, siendo mayor en las fases finales de la eritropoyesis. La conexión de la eritropoyetina a su receptor media principalmente vías de señalización de supervivencia y previene su apoptosis, causando proliferación y diferenciación y, por lo tanto, activación de la eritropoyesis.

Enfermedades asociadas

La deficiencia en la producción de eritropoyetina es la causa más importante de anemia no regenerativa en animales con enfermedad renal crónica, expresamente con nefropatías crónicas. De forma general, la disminución de los niveles de eritropoyetina se correlacionan con la gravedad de la disminución de la función excretora del riñón. La administración de eritropoyetina recombinante es bastante eficaz, pero está asociada a elevados costes y su eficacia puede ser alterada por la producción de anticuerpos.

El aumento de la secreción de eritropoyetina (no hipoxicodependiente) es una causa de eritrocitosis primaria (o policitemia verdadera). Varias enfermedades fueron asociadas a este mecanismo, en particular tumores renales, hepatocarcinomas, angiomas del cerebelo, miomas uterinos, feocromocitomas y tumores productores de aldosterona.

TIMO

El timo es un órgano linfoide primario, donde las células linfoides adquieren receptores antigénicos específicos que las hacen aptas para responder ante el contacto con los más diversos antígenos a lo largo de la vida. El timo es una pequeña glándula que en los mamíferos se localiza en el mediastino pericárdico, anterior a los vasos mayores del corazón y ventral a la base del corazón y al arco aórtico. El timo está constituido por dos lóbulos distintos, el derecho y el izquierdo, revestidos por una fina cápsula de tejido conjuntivo que en la mayoría de las especies origina septos, que parcialmente subdividen cada lóbulo tímico en lobulilllos con diversos tamaños y orientaciones.

El timo se origina a partir de las células epiteliales derivadas de la endodermo del tercer par de las bolsas faríngeas y del mesénquima, dentro del cual los tubos de células epiteliales crecen. Cada tubo epitelial se transforma en un cordón sólido que prolifera y origina ramos. Estos ramos se integran en el centro de cada lóbulo del timo. Algunas células del cordón epitelial se organizan en torno a un punto central y forman un pequeño grupo de células denominadas corpúsculos de Hassall. Los corpúsculos de Hassall pueden sufrir queratinizaciones y calcificaciones en su centro, su función no es conocida. Otras células de los cordones epiteliales se esparcen, sin embargo, mantienen conexiones entre sí para formar el retículo epitelial.

Desde el punto de vista anatómico, el timo está compartimentado en dos regiones: una región externa, la corteza, y una región interna, la médula. La corteza contiene linfocitos inmaduros, los timocitos, densamente apretados, y una población de macrófagos fagocíticos que proveniente de la médula ósea. La médula del timo contiene células T maduras, células epiteliales preeminentes, los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ya referidos corpúsculos de Hassall, macrófagos, células dendríticas (células derivadas de la médula ósea), linfocitos B y, en menor número, células mioides. Los linfocitos T existentes en la médula tímica son mayores, más pálidos y poseen más citoplasma del que poseen los linfocitos existentes en la región cortical del timo.

Las arterias tímicas siguen el curso de los septos de tejido conjuntivo interlobular y entran en el timo por la unión corticomedular. Las arteriolas corticomedulares se ramifican en capilares que se extienden por la corteza y por la médula. En la corteza, los capilares forman un complejo que, junto con los linfocitos perivasculares, los macrófagos, las células epiteliales y las reticulares, forman la barrera hematotímica. Los capilares del timo son poco fenestrados, lo que restringe el acceso de las moléculas antigénicas circulantes a los linfocitos en desarrollo en la corteza. En contraste, los capilares de la médula son fenestrados y muy permeables a los antígenos circulantes. La sangre drena en las vénulas postcapilares y, finalmente, retoma a la unión corticomedular en las venas medulares. Los protimocitos, provenientes de la médula ósea, entran en el estroma del timo a través de vénulas anchas existentes en la unión corticomedular y retornan a la circulación a través del epitelio vascular de las vénulas postcapilares. Estas áreas perivasculares contienen acúmulos de células T maduras.

El timo no posee vasos linfáticos aferentes, solamente vasos linfáticos eferentes, de ahí que las funciones del timo sean diferentes a las de los ganglios linfáticos.

Los nervios en el timo siguen la vascularización, existiendo mayor concentración de los mismos en la unión corticomedular.

Los linfocitos T que se desarrollan en el timo provienen de protimocitos, ya referidos, y sufren cuatro estadios de maduración. A medida que los linfocitos T pasan de la zona subcapsular a la corteza y después a la médula, hasta finalmente entrar en circulación, se hacen maduros. Durante este proceso de migración intratímica, los timocitos proliferan y se diferencian, sufriendo alteraciones en el tamaño y expresión de antígenos diferenciados y de receptores de las interleucinas.

Durante el crecimiento de un animal el volumen del timo disminuye; o sea, es proporcionalmente mayor en el recién nacido y va desapareciendo con el desarrollo del animal. Esta disminución en la dimensión del timo resulta de la acción de los glucocorticoides, que causan una profunda reducción en su masa y en su volumen, desapareciendo cerca del 90 % al 100 % de los timocitos, siendo los mismos sustituidos por tejido adiposo, lo que permite concluir que el aspecto histológico de este órgano varía a lo largo de la vida. O sea, el timo de un animal más viejo tiene menos timocitos que el timo de un animal joven. Pero, aun en los animales más viejos, el timo continúa activo y produce la diferenciación de los linfocitos T, que son posteriormente lanzados a la circulación.

En términos fisiológicos, el timo es un órgano fundamental para la linfocitopoyesis e imunogénesis; sintetiza varias sustancias: timosinas, timopoyetina, timulina y el factor tímico circulante.

Linfocitos del timo

La inmunidad está constituida por dos componentes: la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los linfocitos T son responsables de la inmunidad celular, además pueden actuar regulando la acción de otras células (linfocitos B, macrófagos u otros tipos de linfocitos T). En la presencia de un antígeno, célula o tejido extraño, se estimula la formación de diferentes tipos de linfocitos abajo descritos. La distinción de los diferentes tipos de linfocitos se realiza por técnicas inmunológicas.

1) Linfocitos Th (*helper*): estimulan el desarrollo de linfocitos B o de otros linfocitos T efectores (Tdth y Tk).
2. Linfocitos Ts (supresores): inhiben la formación o actividad de los linfocitos Th.
3) Linfocitos Tr (reguladores): evolucionan para Th o Ts, regulando el balance entre el aumento y la supresión de la respuesta al antígeno.
4) Linfocitos Tdth (*delayed-type hypersensitivity* o hipersensibilidad retardada): participan en la reacción inflamatoria y en el aumento no específico de la resistencia a las infecciones que se relacionan con activación de macrófagos en la hipersensibilidad retardada.
5) Linfocitos Tk (*killer* o asesinos): o citotóxicos que provocan la lisis de determinadas células invasoras.

Los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral. Los linfocitos B tienen esta denominación por madurar en la bolsa de Fabricio aviar. En los mamíferos, esta maduración ocurre en la médula ósea. Estos linfocitos no tienen origen en el timo, pero los linfocitos Th estimulan su desarrollo. Así, las células que se diferencian en linfocitos B permanecen en la médula ósea y, a finales de su maduración, abandonan la médula ósea, entran en la circulación y migran a los órganos linfoides secundarios. Siempre que un antígeno entra en el organismo se une a estas células, estimula su

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

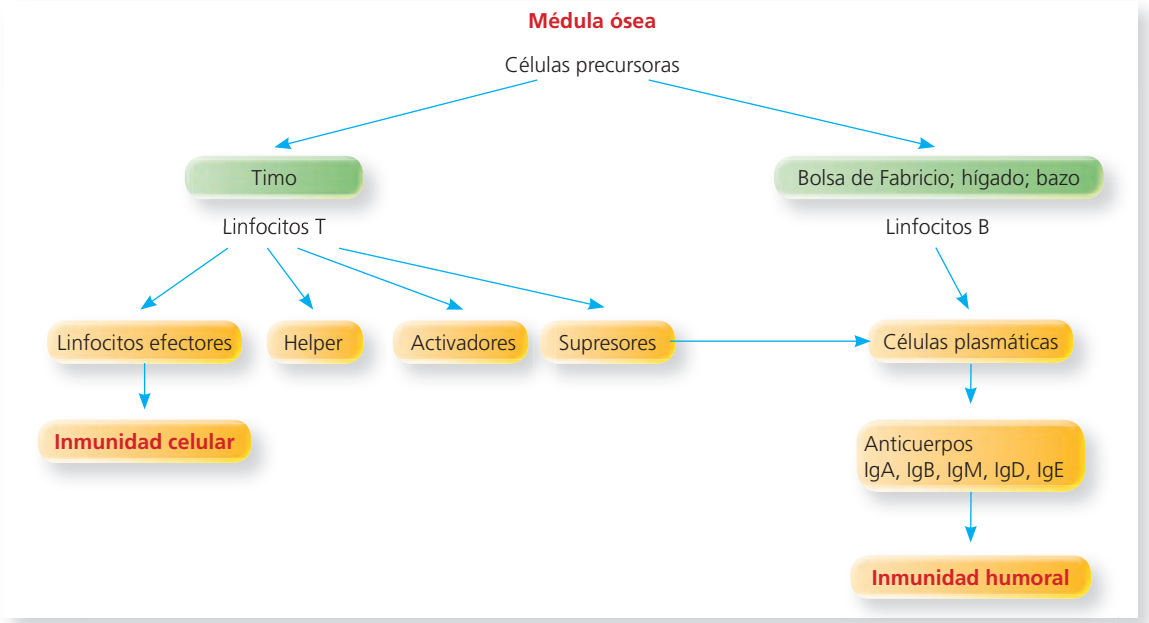


Figura 62.4 Representación esquemática del sistema inmunitario.

división y las células hijas van a sintetizar y secretar anticuerpos de diferentes tipos (inmunoglobulinas A, D, Y, G y M). En la figura 62.4 se ilustra la organización linfocitaria del sistema imunitario.

Timulina

La timulina es una hormona tímica única y exclusivamente sintetizada por las células epiteliales del timo; se une a los receptores de los linfocitos inmaduros para inducir la síntesis de marcadores de superficie en las células T. La actividad de la timulina es dependiente de la presencia de zinc. A lo largo de la vida de los animales se observa una disminución en su síntesis. Así, por ejemplo, en el ratón, después de los seis meses de vida, se observa una disminución brusca en su síntesis, mientras en el hombre ocurre a partir de los 60 años de edad.

Factor tímico circulante

El factor tímico circulante es esencial para la diferenciación, la expansión y la maduración clonal de las subpoblaciones de linfocitos T. También aumenta la síntesis de interleucina-2 en el bazo y restaura la actividad del mismo después de una timectomía.

Timosinas

Las timosinas son hormonas polipeptídicas, inicialmente identificadas en el timo, que influyen la maduración de los linfocitos T. Actualmente se sabe que otros tejidos periféricos linfoides y no linfoides, humanos y animales, también sintetizan timosinas. Las timosinas pueden servir como inmunotransmisores, modulando los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y las gónadas. Existen tres tipos de timosinas con pesos moleculares comprendidos entre 1.000 y 15.000 y que se clasifican en consonancia con su punto isoeléctrico: las que poseen punto isoeléctrico menor de 5 se designan como alfa; con punto isoeléctrico entre 5 y 7 se designan como beta, y las que tienen un punto isoeléctrico superior a 7, gamma. La timosina alfa tiene la capacidad de modular las señales provenientes de las células dendríticas y así desencadenar las respuestas adecuadas por parte de las células T.

Inicialmente, se pensaba que la timosina beta era exclusiva del timo, pero actualmente se sabe que está presente en diversas células de los organismos multicelulares. De las varias timosinas existentes, la que más destaca es la beta 4. La existencia ubicua de esta timosina se asocia a la coordinación de las más diversas funciones orgánicas.

Timopoyetina

La timopoyetina promueve la diferenciación precoz de los timocitos, tiene efecto inmunoregulador en los linfocitos periféricos, aumenta la respuesta de los linfocitos asociada a la existencia de injertos y de la citotoxicidad. La acción de la timopoyetina sobre otros órganos resulta del aumento de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ACTH, de la beta endorfina y de la beta lipoproteína; actúa también sobre el eje hipotálamo-hipófisis; aumenta los niveles del cortisol, prolactina y de la hormona del crecimiento. Se sabe que tiene gran afinidad por los receptores de acetilcolina y se supone que está implicada en la patogénesis de la *miastenia gravis*.

PROSTAGLANDINAS, TROMBOXANOS Y LEUCOTRIENOS

Las prostaglandinas son un grupo de compuestos biológicamente activos que, junto con los leucotrienos, son denominados eicosanoides. Las dos principales vías del metabolismo eicosanoide son la vía de la ciclooxigenasa (prostaglandinas y tromboxanos) y de la lipooxigenasa (leucotrienos). Las prostaglandinas y los tromboxanos son frecuentemente denominados prostanoides.

La acción fisiológica de las prostaglandinas fue detectada por primera vez en 1930 por dos ginecólogos, el Dr. Kurzrok y el Dr. Lib, que observaron que una sustancia desconocida presente en el semen humano provocaba *in vitro* la contracción del miometrio. Más tarde, dos farmacólogos, Von Euler y Goldblatt, confirmaron la existencia de esa sustancia en el fluido seminal y verificaron que provocaba la disminución de la presión arterial en los animales. En 1935, Von Euler le dio el nombre de prostaglandina porque pensaba que esta substancia era sintetizada en la próstata.

Los prostanoides son sintetizados en una gran variedad de células y tejidos, que actúan sobre la misma célula que las produce o sobre células vecinas, ejerciendo una acción autocrina o paracrina, respectivamente. Estas sustancias tienen acciones biológicas muy importantes, estando implicadas en las funciones fisiológicas y patológicas de los sistemas nervioso, cardiovascular, gastrointestinal, renal, reproductivo, endocrino, respiratorio e inmune.

Formación y clasificación

Las prostaglandinas, junto con los tromboxanos y los leucotrienos, constituyen un grupo de ácidos grasos de 20 átomos de carbono que se forman a partir de fosfolípidos de membrana. La unión de un efector a la membrana celular produce la activación de una fosfolipasa A, que actúa sobre el ácido graso del carbono 2 de los fosfolípidos, liberando un ácido graso no saturado, que es generalmente el ácido araquidónico. Si actúa sobre este ácido graso la enzima ciclooxigenasa, se forman endoperóxidos

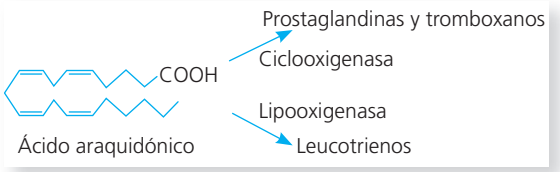


Figura 62.5 Formación de prostaglandinas y tromboxanos a través de la vía de ciclooxigenasa y de los leucotrienos por la vía de la lipooxigenasa.

cíclicos que originan las prostaglandinas (5 átomos de carbono) y los tromboxanos (5 de carbono y uno de oxígeno). Por el contrario, si sobre el ácido graso actúa la enzima lipooxigenasa, se forman leucotrienos, que son estructuras abiertas (figura 62.5).

Las prostaglandinas se clasifican con letras que van de A la I y que se subclasifican mediante números. Las principales clases de prostaglandinas son la prostaglandina D2 (PGD_2), la prostaglandina F2a (PGF_2a), la prostaglandina E2 (PGE_2), el tromboxano A_2 (TXA_2) y la prostaglandina I2 (PGI_2), también denominada prostaciclina. La PGD_2, PGF_2a y la PGE_2 están presentes en la mayor parte de los órganos. El TXA_2 y la PGI_2 son producidos principalmente por las plaquetas y células endoteliales, respectivamente.

La biosíntesis de las prostaglandinas y de los tromboxanos es regulada por tres reacciones enzimáticas (figura 62.6):

- El ácido araquidónico es liberado de los fosfolípidos de membrana por la acción hidrolítica de las enzimas fosfolipasa A2.
- El ácido araquidónico liberado es metabolizado en prostanoides intermediarios inestables, primero en PGG_2 y después en PGH_2. Estas reacciones son catalizadas por las enzimas ciclooxigenasas.
- El PGH_2 es metabolizado en varios prostanoides por sintetasas terminales.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado, que existe en elevadas concentraciones en los fosfolípidos de la membrana celular. La fosfolipasa A_2 (PLA2) es una enzima unida a la membrana, que actúa en los fosfolípidos de membrana liberando el ácido araquidónico. En los mamíferos, fueron identificadas al menos 19 enzimas PLA_2, incluyendo la citosólica (PLA_2c), la secretada (PLA2s) y la intracelular independiente del calcio (PLA_2i). La activación de las fosfolipasas se inicia por diversos estímulos, entre los que destacan: la inflamación, infecciones, hormonas, inmunógenos, trombina, químicos irritantes, etc., así como las acciones

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

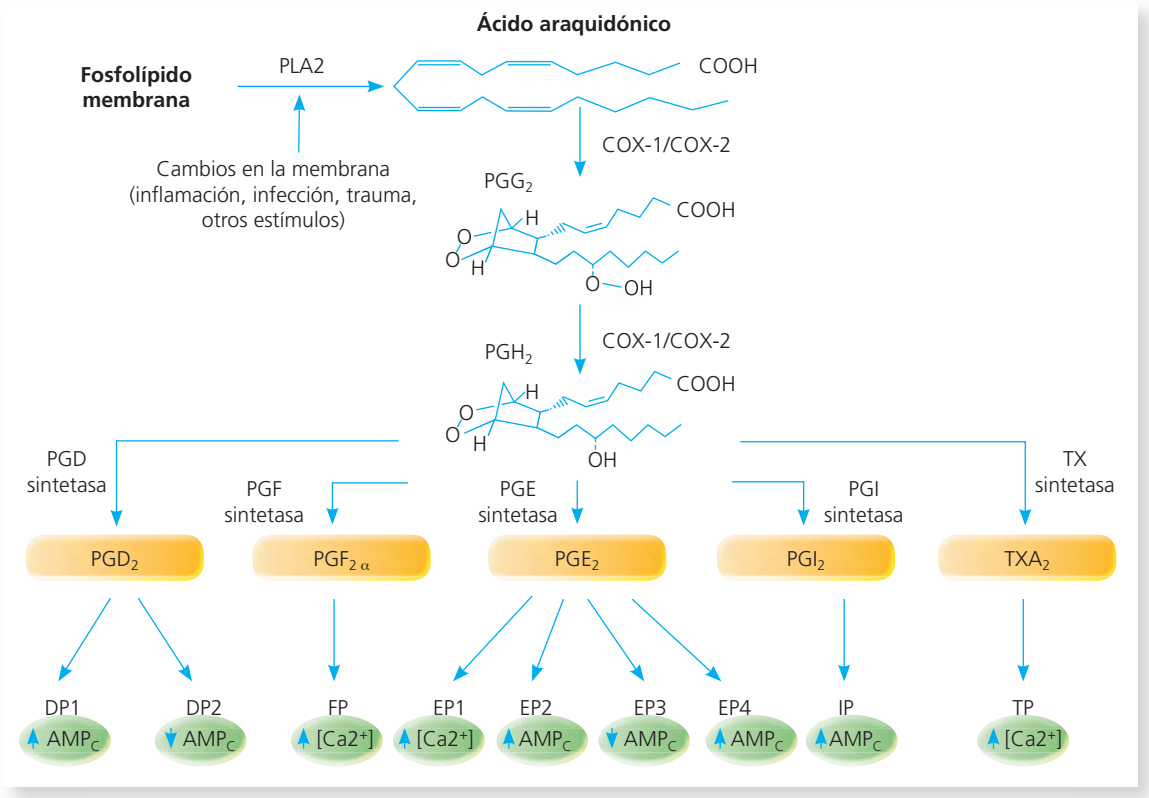


Figura 62.6 Biosíntesis y receptores de los prostanoides. PLA2: fosfolipasa A_2; COX-1: ciclooxigenasa-1; COX-2: ciclooxigenasa-2; TXA_2: tromboxano A_2; DP: receptores de PGD_2; FP: receptores de PGE_2; EP: receptores de PGE_2; IP: receptores de PGI_2; TP: receptores de tromboxano A_2.

traumáticas sobre la membrana celular. La estimulación de la PLA_2 es dependiente de la iniciación de una secuencia de eventos que activa directamente la enzima o indirectamente a través del aumento de calcio intracelular. El mecanismo propuesto está basado en la interacción del estímulo, con receptores de membrana acoplados a señales de transducción de proteínas, las proteínas G.

La liberación de ácido araquidónico es el sustrato para la síntesis de prostaglandinas y de tromboxanos (ciclooxigenasa). Existen tres isoformas de la ciclooxigenasa: una forma constitutiva, la ciclooxigenasa-1 (COX-1); una forma inducida, la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y una variante de la COX-1, la ciclooxigenasa-3 (COX-3). La COX-3 se encuentra predominantemente en el cerebro y corazón y es semejante a la COX-1 y COX-2, en términos de estructura y función enzimática, pero tiene una actividad enzimática muy inferior.

La COX-1 y la COX-2 son glicoproteínas de membrana de 72 kDa. La COX-1 se encuentra en condiciones basales en la mayoría de las células, específicamente en las células endoteliales, en las plaquetas, en los túbulos colectores del riñón, en el estómago y en el músculo liso. Los niveles de COX-2 son bajos o indetectables en los tejidos normales, pero altos en la inflamación; o sea, la COX-2 es principalmente una enzima inducida por citocinas y factores de crecimiento y, por lo tanto, está relacionada con la regulación de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, algunos estudios demostraron que la COX-2 no es solo una enzima inducida, sino también constitutiva y muy importante en el funcionamiento normal de muchos sistemas orgánicos, especialmente en el riñón, cerebro, sistema reproductor femenino y huesos.

La COX-1 y la COX-2 catalizan dos reacciones enzimáticas secuenciales (oxigenación y reducción del ácido araquidónico): 1) la adición de una molécula de oxígeno al ácido araquidónico, convirtiéndolo en un compuesto intermediario denominado de PGG_2, y 2) la reducción de la PGG_2 en PGH_2, un compuesto intermediario inestable.

La PGH_2 es el substrato final para la acción de sintetasas específicas que producen prostanoides más estables. Estos prostanoides incluyen la PGD_2, PGF_2a, PGE_2, PGI_2 (prostaciclina) y el TXA_2. Las enzimas que catalizan su síntesis son la prostaglandina D sintetasa (PGDS), prostaglandina F sintetasa (PGFS), prostaglandina E sintetasa (PGES), la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

prostaciclina sintetasa (PGIS) y la tromboxano sintetasa (TXS), respectivamente (figura 62.6). Como estas prostaglandinas sintetasas catalizan la formación de los productos finales activos, son también llamadas sintetasas terminales. Este proceso es específico de cada célula, en las cuales las diferencias en la concentración de estas enzimas están correlacionadas con el tipo predominante y la cantidad de prostaglandina presente en cada célula.

Receptores de las prostaglandinas y de los tromboxanos

Las prostaglandinas producen sus efectos biológicos a través de la interacción con receptores específicos conectados a un grupo de proteínas reguladoras de guanosina trifosfato (GTP), denominadas proteínas G. Los receptores son designados como DP (receptores de la PGD_2), FP (receptores de la PGE_2), EP (receptores de la PGE_2), IP (receptores de la PGI2) y TP (receptores del tromboxano A_2). Estos receptores difieren en sus efectos en el AMPc y en la movilización de calcio intracelular. La PGE2 actúa en cuatro subtipos de receptores (EP1-EP4), responsables de funciones fisiológicas diferentes. La PGD_2 también actúa en dos receptores, DP1 y DP2 (figura 62.6). El hecho de que una misma prostaglandina pueda ejercer efectos estimuladores sobre un tipo de tejido, e inhibidores sobre otro sugiere que debe existir una especificidad muy grande en cada célula.

Catabolismo e inhibición de la síntesis

Las prostaglandinas no son almacenadas intracelularmente, pero sí sintetizadas y liberadas inmediatamente. Tras la síntesis, son rápidamente catabolizadas en productos inactivos por oxidación a través de la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, dependiente de NAD^+ (PGDH); por lo tanto, tienen un tiempo de vida media muy corto y solo pequeñas cantidades son detectadas en la circulación sistémica en condiciones fisiológicas.

La síntesis de prostaglandinas descrita anteriormente puede ser inhibida por determinadas sustancias, lo que puede tener repercusiones clínicas relevantes. Los glucocorticoides inhiben la expresión de la COX-2 e inducen la formación de la lipocortina, una inhibidora endógena de la PLA_2. De este modo, impiden la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, lo que explica la acción antiinflamatoria de los mismos. También el ácido acetilsalicílico (principio activo de la Aspirina®), así como otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), son inhibidores de la COX-1 y/o de la COX-2, disminuyendo la producción de prostaglandinas por parte de la mucosa gástrica y, de este modo, el efecto citoprotector. Los AINEs son útiles en los estados inflamatorios, pero tienen una acción nociva para la mucosa gástrica y en la respuesta hemostática al impedir la síntesis de TXA_2, un poderoso proagregante plaquetario. Sin embargo, pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico inhiben irreversible y selectivamente la ciclooxigenasa de las plaquetas, sin tener repercusión en la mucosa gástrica, lo que tiene interés en la prevención de fenómenos tromboembólicos.

La inhibición terapéutica de la COX-1 por los AINEs es la principal responsable por sus efectos secundarios, lo que llevó al desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 con el objetivo de reducir los efectos gastrointestinales de la administración crónica de AINEs. Los inhibidores selectivos de la COX-2 son relativamente gastroprotectores, particularmente en enfermos de alto riesgo.

ACCIONES BIOLÓGICAS

Prostaglandinas

Los efectos fisiológicos de las prostaglandinas son numerosos y desempeñan un papel importante en los principales sistemas orgánicos, especialmente en los sistemas renal, nervioso, reproductor, gastrointestinal, músculo-esquelético, endocrino, cardiovascular, respiratorio e inmune. Sin embargo, sus acciones son complejas, pudiendo tener efectos sinérgicos o antagonistas para el mismo proceso fisiológico.

Sistema nervioso

En el sistema nervioso, la PGE_2 desempeña un papel importante en múltiples procesos, incluyendo la fiebre, alteraciones de comportamiento y nocicepción. También desempeña un papel importante en la transmisión sináptica y puede contribuir al desarrollo de lesión neural y neurodegeneración.

La síntesis de diversas prostaglandinas en el encéfalo es estimulada por catecolaminas, dopamina y serotonina. Existe una acción simpática estimuladora de la secreción de PGE y también una acción de las PGE, inhibiendo la liberación y las respuestas al neurotransmisor en las terminaciones adrenérgicas. Por el contrario, las PGF_2a pueden sensibilizar los efectores a la noradrenalina y aumentan la liberación de adrenalina por la médula adrenal.

En el sistema nervioso central están descritos diversos efectos farmacológicos de las PGE y PGF:

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sedante, tranquilizante, anticonvulsivo, paralizante, aumento de reflejos centrales, pero no espinales, e inhibición de descargas neuronales estimuladas por la noradrenalina. En resumen, aunque no se conozca su acción fisiológica específica, lo más probable es que funcionen como neurotransmisores liberadores e inhibidores.

El dolor es producido por la estimulación de receptores específicos (nociceptores), que conectan por vías aferentes rápidas o lentas con los centros superiores. Aunque el dolor sea producido por agentes mecánicos, químicos o térmicos externos, hay sustancias endógenas que la producen o potencian. Son sustancias *algésicas*. Entre ellas se encuentran la bradicinina y la prostaglandina. Dado que la percepción del dolor depende de la intensidad y de la frecuencia del estímulo, la PGE_2 provoca dolor cuando se aplica sobre la piel al bajar el umbral de los nociceptores a otros estímulos. Se sabe que el mecanismo de acción de la PGE se produce a través del sistema adenilciclasa-AMPc, y puede constituir un mecanismo de aumento de la sensibilidad al dolor, oponiéndose a los mecanismos de analgesia fisiológicos realizados por otras sustancias, como la serotonina y las endorfinas.

Sistema reproductor

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el sistema reproductor en ambos géneros. El área donde las prostaglandinas son más abundantes en los humanos son las vesículas seminales, promoviendo la estimulación del músculo liso y la vasodilatación (PGE). Están relacionadas con una gran variedad de efectos biológicos, incluyendo la erección, eyaculación y el transporte de espermatozoides. Sin embargo, en los animales no parecen ejercer ninguna acción sobre el sistema reproductor en el macho. Sobre el sistema reproductor de las hembras, las prostaglandinas PGF_2a y PGE sí tienen efectos importantes.

Durante el ciclo estral de la oveja, el estradiol estimula la secreción de PGF_2a que, por su parte, produce luteólisis y disminución de la producción de progesterona; el estradiol continúa aumentando, se estimula la secreción de hormona luteinizante (LH) y se produce la repetición del ciclo. La acción de la PGF_2a se debe al hecho de inhibir la síntesis de colesterol en el cuerpo lúteo y, como consecuencia, el substrato para la formación de progesterona. También la PGF_2a produce una reducción del flujo sanguíneo al cuerpo lúteo, provocando su pérdida. Al final de la gestación, en el parto se producen una serie de alteraciones hormonales; la PGF_2a inhibe la síntesis de progesterona. Durante la gestación, existen niveles elevados de PGDH, que degrada las PGE y PGF_2a impidiendo así el aborto. El aumento de la síntesis y liberación de oxitocina y estradiol estimulan la unión de estas hormonas a receptores de las células del endometrio. Ambas producen un efecto estimulador sobre la síntesis y/o actividad de la PLA_2 y de la prostaglandina sintetasa, que forman las PGE y las PGF_2a. También disminuyen los niveles de PGDH. Las prostaglandinas son liberadas y, junto con la oxitocina, actúan sobre receptores de membrana de las células del miometrio, aumentado la sensibilidad del útero a la acción de la oxitocina en la activación del mecanismo contráctil del músculo liso, a través del aumento de calcio intracelular y por disminución del flujo sanguíneo uterino provocado por la PGF_2a.

Estas acciones de las prostaglandinas sobre la contracción del músculo uterino son utilizadas farmacológicamente. Algunas intervenciones terapéuticas son: a) la inducción del parto; b) la prolongación de la gestación a través de la utilización de inhibidores de la prostaglandina sintetasa y c) la administración para la inducción del aborto.

Sistema gastrointestinal

Las prostaglandinas ejercen efectos sobre la motilidad y la secreción, también desempeñan un papel importante en la citoprotección del tracto gastrointestinal.

La acción de las prostaglandinas en el sistema digestivo depende del tipo de músculo (liso o glandular) y del órgano (boca, estómago, intestino, etc.). Sobre el músculo liso, las acciones son complejas y a veces contradictorias: las PGE_2 y PGF_2a contraen el músculo longitudinal, mientras el músculo circular se contrae por la PGF_2a, pero se relaja por la PGE_2. El efecto se produce tanto por acción sobre receptores específicos de la musculatura lisa, como a través de la inhibición simpática y estimulación parasimpática que producen.

Las PGE son inhibidoras de la secreción ácida gástrica. Disminuyen la acción de los secretagogos más importantes, como la histamina, la gastrina y la acetilcolina, sobre las células parietales. Como estas sustancias actúan de modo sinérgico en la producción de HCl, a través del sistema adenilciclasa-AMPc y de los niveles intracelulares de calcio, la falta o disminución de una de ellas reduce la acción de las demás. Independientemente de esta acción directa sobre las células parietales, disminuyendo las concentraciones de AMPc, la PGE podría ejercer su efecto por inhibición de la secreción de gastrina.

Las prostaglandinas, en especial las PGE_2, ejercen una acción citoprotectora de gran importancia

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fisiológica, ya que la mucosa gástrica está expuesta a la acción proteolítica y cáustica de su propia secreción. Además de eso, son un mecanismo protector de la mucosa gástrica contra una gran variedad de agentes que potencialmente pueden provocar lesión de la mucosa gástrica, incluyendo los AINEs. Esta función de citoprotección de las prostaglandinas está relacionada con su acción antisecretora ácida y pépsica, pero también con el estímulo ejercido por las prostaglandinas sobre la secreción de moco y bicarbonato y sobre el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. La secreción de moco y bicarbonato tiene una acción citoprotectora muy importante; el moco retrasa la difusión del ácido desde la luz hasta al epitelio gástrico, a medida que el bicarbonato lo va neutralizando. Las PGE son las principales responsables por la estimulación de la secreción de moco y bicarbonato. Tanto las PGE como la prostaciclina tienen un efecto vasodilatador gástrico y aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa. El efecto global de estos factores es el mantenimiento del ambiente citoprotector.

En el intestino, las PGE y las PGF_2a estimulan la secreción de iones y agua, provocando diarrea. El mecanismo se debe a un gran aumento de AMPc, que incrementa el transporte iónico a través de la membrana luminal de los enterocitos. Además, las prostaglandinas aumentan la secreción salivar por vía colinérgica e incrementan el flujo biliar previamente estimulado por el taurocolato; después de la estimulación previa por la secretina, provocan una disminución de la secreción líquida y un aumento de la secreción enzimática en el páncreas.

Sistema músculo-esquelético

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la regulación local de la remodelación ósea. Afectan tanto los osteoclastos como los osteoblastos. Algunos factores de crecimiento o citocinas estimulan la reabsorción ósea, mientras que otros factores estimulan principalmente su formación. Estas respuestas son inducidas por el aumento de la síntesis y secreción de grandes cantidades de PGE_2, que actúan a través de la estimulación de varios sistemas de segundos mensajeros en las células óseas, incluyendo el calcio citosólico, el AMPc y la vía de la fosfatildilinositol. La explicación del hecho de que las prostaglandinas tengan efectos reguladores de inhibición y de estimulación puede ser la presencia de receptores diferentes. Además, en un proceso inflamatorio, algunas citocinas inducen la expresión de COX-2 en los osteoblastos, mientras que otras suprimen esta expresión. Tanto el papel de diferentes receptores, como el papel selectivo de la COX-2 en la regulación de los efectos de las prostaglandinas en el hueso tienen implicaciones clínicas importantes.

Las prostaglandinas también aumentan la PTH, la vitamina D y la calcitonina, desempeñando así un importante papel en la regulación del metabolismo óseo, modulando de forma significativa tanto los osteoblastos como los osteoclastos.

Sistema hormonal

Existen diversas glándulas cuya actividad es estimulada por las PGE. Estas median la producción de esteroides estimulada por la ACTH en la corteza adrenal y la acción de la LH sobre el cuerpo lúteo. También ejercen un efecto estimulador en la acción de la TSH sobre la tiroides, a través del aumento de AMPc.

Hipófisis

Las PGE y las PGF_2a ejercen efectos estimuladores sobre la secreción de varias hormonas:

- ACTH: su secreción es estimulada por las PGE_2 y PGF_2a.
- TSH: la secreción y la respuesta a la TRH están aumentadas por la PGE.
- LHRH, LH y FSH: la liberación de estas hormonas es estimulada por la PGF_2a.
- GH y prolactina: la rápida liberación es estimulada por las PGE_2 y PGF_2a.

Tiroides

Las PGE y la prostaciclina estimulan la producción de hormonas tiroideas. Este efecto se produce a través de la activación del sistema adenilciclasa.

Glándulas adrenales

Además del efecto estimulador de la secreción de ACTH, las PGE y las prostaciclinas ejercen una acción estimuladora directa sobre la esteroidogénesis, también mediada a través de un aumento del AMPc.

Metabolismo

Los inhibidores de la ciclooxigenasa aumentan el estímulo ejercido por la glucosa sobre la secreción pancreática de insulina, mientras que la administración de PGE la disminuyen. Los inhibidores de la lipooxigenasa ejercen un efecto opuesto. Por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lo tanto, la vía de formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico es inhibidora y la de formación de leucotrienos es estimuladora. Estos datos sugieren que un equilibrio de estas dos vías de ácidos grasos es importante en la regulación de la secreción pancreática de insulina y glucagón.

La actividad lipolítica producida por las catecolaminas, glucagón y ACTH es obstaculizada por la PGE, a través de la inhibición de la adenilciclasa. La PGE disminuye la formación de ésteres de colesterol y la actividad de la enzima colesterol hidrolasa. Por lo tanto, estas prostaglandinas disminuyen los niveles circulantes de ácidos grasos y colesterol, ejerciendo una acción hipolipemiante.

Tromboxanos y prostaciclinas

Como ya fue mencionado anteriormente, el TXA_2 y la prostaciclina (o PGI_2) son eicosanoides del ácido araquidónico que ejercen su función por vía autocrina y paracrina. Estos dos mensajeros químicos tienen efectos opuestos en el control de la musculatura lisa vascular y en la agregación plaquetaria.

El TXA_2 ejerce sus acciones por la activación de sus receptores en la membrana celular, que causa la liberación de calcio de sus reservorios intracelulares. Este aumento de calcio produce la inhibición de la adenilciclasa, con la consecuente disminución de niveles de AMPc y la estimulación de la liberación de los gránulos plaquetarios ricos en ADP y serotonina. El ADP tiene una acción de agregación sobre las plaquetas, lo que favorece la formación del coágulo. El TXA_2 liberado ejerce también una acción vasoconstrictora muy potente sobre los vasos, favoreciendo la formación del coágulo (figura 62.7).

El mecanismo fisiológico opuesto a la agregación también se inicia a partir de la formación de PGH_2 en las plaquetas, ya que una parte de la misma se difunde hasta al lumen de los vasos y, en las células de las paredes de estos, contribuye a la formación de prostaciclina por acción de la enzima prostaciclina sintetasa. Una vez formada, la prostaciclina es liberada para actuar sobre las células vecinas, así como en las plaquetas circulantes. La prostaciclina ejerce su acción de forma local, no es almacenada y es rápidamente convertida por procesos no enzimáticos en un producto inactivo. La prostaciclina es un vasodilatador potente y un inhibidor de la agregación de plaquetas, de la adhesión de leucocitos y de la proliferación de las células musculares lisas vasculares. Sus efectos son mediados por la activación de su receptor de la membrana celular acoplado a la proteína G, que activa la adenilciclasa, promoviendo un aumento de AMPc, que tiene como respuesta final la reducción de la magnitud y de la duración de la elevación de calcio en la plaquetas activadas.

Cuando no hay lesión vascular, existen prostaciclinas circulantes que mantienen el músculo liso relajado y los niveles intraplaquetarios de APMc elevados, y que conservan inhibidas las actividades enzimáticas y procesos dependientes de ellas, como la PLA_2, la ciclooxigenasa, la movilización de calcio y, finalmente, la liberación de los gránulos densos que contienen ADP y serotonina.

En condiciones normales existe un equilibrio entre la producción de TXA_2 y de prostaciclina que

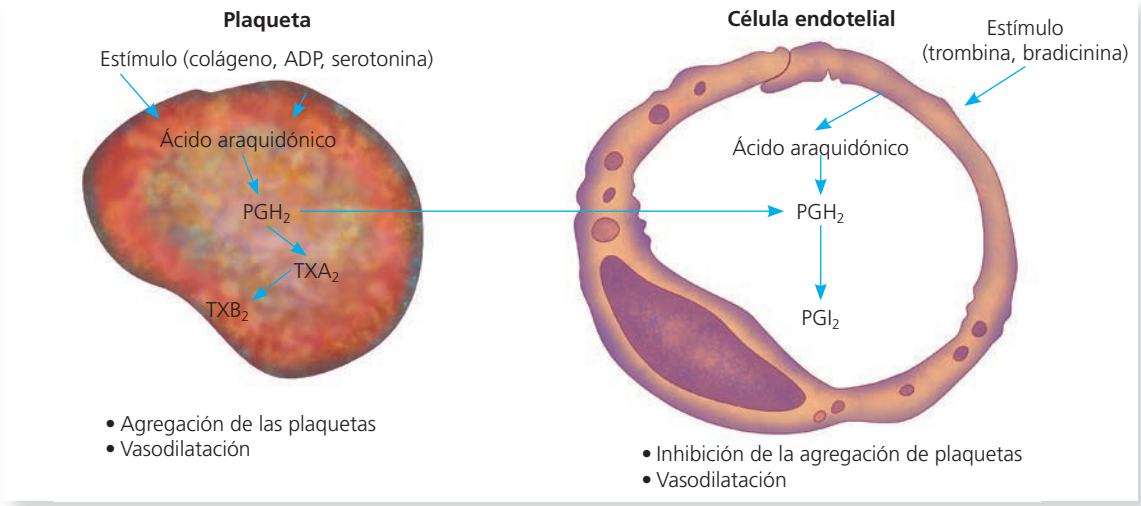


Figura 62.7 Síntesis del tromboxano A_2 y de la PGI_2 y sus funciones en la hemostasis. TXA_2: tromboxano A_2; TXB_2: tromboxano B_2; PGI_2: prostaglandina I_2 o prostaciclina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 62.1 Resumen de las principales acciones fisiológicas de las prostaglandinas y de los tromboxanos sobre los principales sistemas orgánicos.

Sistema	Mediador (s)	Principales áreas de síntesis	Efecto primario
Renal	Prostaciclina PGE_2	Corteza renal Médula renal	Vasodilatación Excreción de agua y NaCl
Nervioso	PGE_2	Varios tipos de células	Fiebre, hiperalgesia
Reproductor	PGE_2, PGF_2	Membrana fetal Útero	Parto, ciclo, fertilización, ovulación
Gastrointestinal	PGE_2	Mucosa gástrica	Citoprotección
Músculo-esquelético	PGE_2	Osteoblastos	Reabsorción/formación ósea
Cardiovascular	Prostaciclina Tromboxano	Células endoteliales Plaquetas	Vasodilatación Vasoconstricción
Hematológico	Prostaciclina Tromboxano	Células endoteliales Plaquetas	Antiagregante plaquetario Agregación plaquetaria

asegura un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos y previene la agregación plaquetaria. Si hubiera una lesión en los vasos sanguíneos, habría un predominio de TXA_2, provocando vasoconstricción y agregación plaquetaria, de forma que se minimiza la pérdida de sangre. En algunos estados patológicos se desarrollan desequilibrios entre la producción de TXA_2 y prostaciclina. Dependiendo de la dirección del desequilibrio, el resultado puede ser la formación de trombos o hemorragias.

El TXA_2 es también responsable de varios procesos biológicos que intervienen en la patogénesis de numerosas enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, tales como el infarto del miocardio, la angina inestable, la hipertensión pulmonar, las enfermedades tromboembólicas, la aterosclerosis, el asma y la enfermedad renal. Así, antagonistas de los receptores del TXA_2 e inhibidores de la enzima tromboxano sintetasa han sido desarrollados para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo el infarto, la hipertensión, el accidente cerebro-vascular y la enfermedad renal. Investigaciones recientes apoyan la implicación del TXA_2 en la patogénesis del cáncer y la visión de que TXA_2 puede promover la angiogénesis, acelerando así su progresión.

La prostaciclina posee también efectos opuestos a los del TXA_2 a nivel cardíaco, ejerciendo efectos cardioprotectores e inhibiendo la progresión de la aterosclerosis. Debido a sus efectos vasodilatadores, por la relajación de la musculatura lisa y la inhibición de la agregación plaquetaria ha sido utilizada en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. También se ha investigado su acción como agente inmunomodulador que interviene en la regulación del sistema inmunitario innato y adquirido, con efectos –en la mayoría de las veces– de naturaleza antiinflamatoria e inmunosupresiva.

En resumen, las prostaglandinas y los tromboxanos desempeñan un papel importante en la regulación de muchos procesos biológicos básicos (tabla 62.1). En ella podemos observar que en cada sistema orgánico son sintetizados mediadores en locales específicos. En algunos sistemas, como en el músculo esquelético, por ejemplo, los efectos de las prostaglandinas son más complejos. Esta complejidad se observa en su implicación tanto en la formación, como en la reabsorción ósea. Además de esto, la alteración específica de los controles de regulación en varios sistemas orgánicos puede llevar al desarrollo agudo o crónico de enfermedades, entre ellas la insuficiencia renal aguda o crónica, la inflamación gastrointestinal y hemorragias, entre otras.

Leucotrienos

Los leucotrienos son lípidos biológicamente activos, derivados de los lípidos de la membrana plasmática, sintetizados a partir del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa en respuesta a varios estímulos. Estos mensajeros químicos tienen una acción predominantemente paracrina. La formación de los leucotrienos es iniciada por la liberación del ácido araquidónico no esterificado proveniente de la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana, por acción de la PLA_2. Una familia de proteínas asociadas a la membrana, que incluye a 5-lipooxigenasa

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

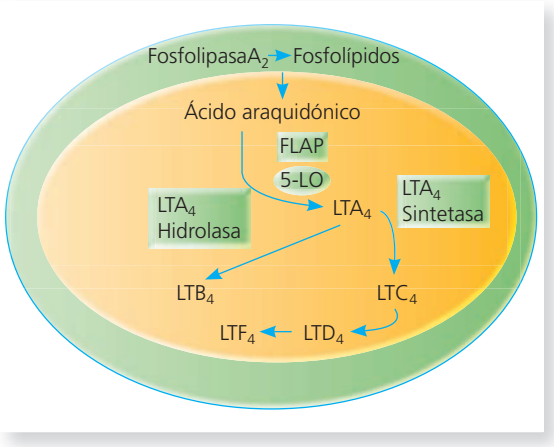


Figura 62.8 Síntesis de los leucotrienos a partir del ácido araquidónico. LTA_4: leucotrieno A_4; LTB_4: leucotrieno B_4; LTC_4: leucotrieno C_4; LTD_4: leucotrieno D_4; LTE_4: leucotrieno E_4; 5-LO: 5-lipooxigenasa.

(5-LO) y la proteína de activación de la 5-lipooxigenasa (FLAP), actúan sobre el ácido araquidónico libre. Aunque la FLAP no tenga actividad enzimática, aumenta la función de la 5-LO al interactuar con su sustrato. El principal producto formado por la enzima activa a partir del ácido araquidónico es el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE). Este es un compuesto quimiotáctico para neutrófilos, que posteriormente es transformado en un componente inestable e intermediario, el leucotrieno A4 (LTA4), que es metabolizado en leucotrieno B4 (LTB4), por la LTA4 hidrolasa, o en leucotrieno C4 (LTC4), cuando es conjugado con el glutatión por la LTC4 sintetasa. El LTC4 es metabolizado por una g-glutamil transferasa en LTD4, que a su vez es metabolizado por una dipeptidasa en LTE4 (figura 62.8).

El LTC4 y sus metabolitos LTD4 y LTE4 son conocidos como cisteinil leucotrienos (CysLTs) por presentar en sus fórmulas el aminoácido cisteína. Los CysLTs constituyen lo que antes era conocido como "sustancia anafiláctica de reacción lenta", un potente constrictor del músculo liso bronquial y un componente importante en el desarrollo del asma. Los leucotrienos son excretados por la orina bajo la forma de LTE4, por lo que se utiliza, en la práctica, como marcador de la síntesis de leucotrienos.

La capacidad de producir grandes cantidades de leucotrienos a partir del ácido araquidónico se debe, principalmente, a los granulocitos, monocitos, macrófagos, mastocitos y linfocitos B que poseen 5-LO intracelular. Sin embargo, otras células que no expresan 5-LO pero poseen las enzimas LTA4 hidrolasa, como las plaquetas, los eritrocitos, la células endoteliales y las células epiteliales, pueden producir también CysLTs y/o LTB a través de la incorporación del LTA4, sintetizado por los leucocitos, y su metabolización en leucotrienos bioactivos, proceso denominado biosíntesis transcelular. Tras su formación intracelular, los CysLTs y el LTB son liberados al espacio extracelular por proteínas transportadoras específicas, que son posibles dianas para futuros fármacos antileucotrienos.

Los leucotrienos se unen a receptores de la clase de la rodopsina, localizados en la membrana plasmática exterior de las células estructurales e inflamatorias. Cuando se unen a estos receptores, interactúan con las proteínas G para aumentar la concentración de calcio intracelular y disminuir el AMPc. Estas señales activan las cinasas y estimulan diferentes funciones celulares.

Acciones biológicas

Los leucotrienos son potentes mediadores inflamatorios, desempeñan un papel central en la fisiopatología del asma y de otras enfermedades inflamatorias y tienen un efecto estimulante sobre la contracción del íleon. Los leucotrienos desempeñan también un papel en el control de las infecciones por helmintos y protozoos por su actuación en la modulación del sistema inmunitario o por toxicidad directa sobre los parásitos.

Los CysLTs (LTC4, LTD4 y LTE4) son potentes vasoconstrictores y también aumentan la permeabilidad vascular. Además de eso, estudios *in vivo* demostraron que los CysLTs reducen el flujo de sangre coronaria, disminuyen la contractilidad del miocardio y regulan la presión sanguínea. Los CysLTs también estimulan la proliferación de células musculares lisas arteriales y promueven la expresión de la selectina P de superficie, la secreción de factor de Von Willebrand y del factor de activación de plaquetas (PAF) y la síntesis, en cultivos de células endoteliales. Los CysLTs ejercen sus efectos biológicos a través de la activación de receptores específicos denominados CysLT1 y CysLT2. Los receptores CysLT1 regulan la constricción bronquial, la secreción de muco y el edema de las vías respiratorias. Los antagonistas selectivos del CysLT1 se prescriben para el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica. Los receptores CysLT2, aunque no regulen la vasoconstricción, contribuyen al proceso inflamatorio, la permeabilidad vascular y la fibrosis tisular.

El LTB4 es otro potente leucotrieno inflamatorio que actúa como un quimiotáctico potente para neutrófilos, monocitos y linfocitos T, promueve la adhesión de leucocitos al endotelio vascular,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

aumenta la permeabilidad vascular y promueve la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares. Los dos receptores de LTB4 son denominados BLT1 y BLT2. El receptor BLT1 es de alta afinidad y específico para el LTB4 presente en leucocitos, células del músculo liso vascular y células endoteliales; media la mayor parte de sus funciones quimiotácticas y proinflamatorias. El receptor BLT2 es farmacológicamente distinto, exhibe baja afinidad para LTB4, también se une a otros agonistas y sus funciones son poco conocidas.

Hay diversos fármacos que se usan específicamente contra el asma y cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los leucotrienos, actuando sobre la 5-lipooxigenasa o la FLAP. Se ha encontrado un aumento de la 5-lipooxigenasa en enfermedades cardiovasculares y, actualmente, se investiga la relación de un aumento de la actividad de esta enzima con enfermedades neurológicas, como la depresión y la ansiedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Agas, D.; Marchetti, L.; Hurley, M.M. y Sabbieti, M.G. "Prostaglandin F2α: A Bone Remodeling Mediator". *Journal of Cellular Physiology.* 2013; 228: 25-29.
- Capra, V.; Rovati, G.E.; Mangano, P.; Buccellati, C.; Murphy, B.C.; Murph, R.C. y Sala, A. "Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators". *Biochimica et Biophysica Acta.* 2015; 1851: 377-382.
- Côté, E. *Clinical Veterinary Advisor: dogs and cats*. 2º ed., 2011. Elsevier Mosby, St.Louis, Missouri.
- Fausto, C.; Chammas, M.C.; Saito, O.C.; García, M.R.T.; Juliano, A.G.; Simões, C.A. y Cerri, G.G. "Timo: caracterización ultrasonográfica". *Radio Bras.* 2004; 37:2 07-210.
- Kawahara, K.; Hohjoh, H.; Inazumi, T.; Tsuchiya, S. y Sugimoto, Y. "Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors". *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015; 1851: 414-421.
- Legler, D.F.; Bruckner, M.; Uetz-von Allmen, E. y Krause, P. "Prostaglandin E2 at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances". *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010; 42: 198-201.
- Montuschi, P. "Role of leukotrienes and leukotriene modifiers in asthma", *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 1792-1811.
- Moretti, S.; Oikonomou, V.; Garaci, E. y Romani, L. "Thymosin α1: burying secrets in the thymus". *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015; 15: sup1, 51-58.
- Nakahata, N. "Thromboxane A_2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology". *Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 118: 18-35.
- Pearse, G. "Normal Structure, Function and Histology of the Thymus". *Toxicologic pathology*. 2006; 34: 504-514.
- Rossitto, M.; Ujjan, S.; Poulat, F. y Boizet-Bonhoure, B. "Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction". *Reproduction.* 2015; 149: R49-R58.
- Volpe. M. "Natriuretic peptides and cardio-renal disease". *International Journal of Cardiology*. 2010; 176: 630-639.
- Zeisberg, M. y Kalluri, R. "Physiology of the Renal Interstitium". *Clinical Journal of American Society Nephrology*. 2015; 10: 1831-1840.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 63

Fisiología del crecimiento

Margarita Rico Gómez

Contenidos:

- **Regulación endocrina del crecimiento: GH, IGF-1, hormonas tiroideas, insulina, glucocorticoides, esteroides gonadales.**
- **Acciones de la GH.**
- **Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento: somatostatina, GHRH, ghrelina, TRH, otros neuropéptidos y neurotransmisores.**
- **Regulación de GH por señales periféricas.**
- **Fisiopatología de la hormona del crecimiento.**
- **Aplicaciones en veterinaria.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La supervivencia de las distintas especies está, en líneas generales, asociada a un proceso fundamental como es el crecimiento. En el crecimiento animal esto implica, en la práctica, tres procesos distintos pero muy interconectados como son la morfogénesis, la diferenciación y el aumento del tamaño. Aunque con ciertas variaciones entre especies, estos procesos se llevan a cabo en distinto grados a lo largo de toda la vida del animal desde el momento mismo de la concepción. Ello implica en general la puesta en marcha de procesos diversos de proliferación, hipertrofia e hiperplasia celular que conllevan aumento de tamaño. La característica más relevante del crecimiento en los organismos pluricelulares más evolucionados es que, una vez finalizada la etapa de desarrollo embrionario, el crecimiento está bajo un sistema de control altamente sofisticado en el cuál, además de factores locales (tipo paracrino/autocrino), intervienen asimismo una serie de mecanismos endocrinos cuyo papel es cambiante a lo largo de la vida del individuo. Esto se hace especialmente evidente si observamos las curvas de crecimiento de las distintas especies, en las cuales observaríamos que hay periodos de crecimiento acelerado (habitualmente en las etapas fetal y postnatal temprana, y posteriormente el que suele estar asociado al crecimiento puberal), intercalados con periodos de bajo crecimiento o incluso en algunos casos cese del crecimiento, dependiendo de la especie.

En cualquier caso hemos de tener en cuenta que los distintos tejidos y órganos adoptan distintos patrones de crecimiento. A modo de ejemplo general, habitualmente nos encontramos que en algunos tejidos su patrón de crecimiento es similar al del organismo en su conjunto (como es el caso de órganos respiratorios y digestivos). En otros casos, como son los órganos genitales, suele haber un patrón de crecimiento escaso durante los las primeras etapas de la vida, seguido por un rápido incremento en la pubertad. En claro contraste, el crecimiento del cerebro, meninges y cavidad craneal suele ser muy rápido durante las primeras etapas de la vida, fetal y postnatal temprana, y muy escasa en estadios posteriores. Asimismo, el tejido adiposo o los órganos linfoides adoptan patrones distintos a los anteriormente descritos.

Además de este proceso de crecimiento celular que asociamos al desarrollo, hemos de tener en cuenta que la mayoría de los tejidos, incluso su totalidad, sufren un proceso de renovación celular por el cual aumentan o mantienen su masa. Este proceso de renovación es muy variable en cuanto a su frecuencia: muy rápido en algunos como la epidermis o la mucosa intestinal, y mucho menor en el caso del tejido nervioso. El descubrimiento durante los últimos años de la existencia de células madre adultas en prácticamente todos los órganos y tejidos ha supuesto un cambio de paradigma en relación a nuestro conocimiento de los procesos de renovación tisular, aunque no será objeto de estudio en este capítulo en el cual nos focalizaremos en la descripción de los mecanismos endocrinos implicados en el crecimiento somático postnatal. Este es un proceso altamente complejo en el que intervienen factores genéticos, nutricionales, metabólicos y de medio ambiente. La mayoría de estas interacciones no están bien definidas, pero sin duda la hormona del crecimiento hipofisaria (GH) es esencial para el crecimiento normal en las distintas especies animales y será el objeto primordial de este capítulo.

REGULACIÓN ENDOCRINA DEL CRECIMIENTO: PRINCIPALES HORMONAS

Hormona de crecimiento o somatotropina (GH)

Esta hormona es segregada por las células somatotropas de la hipófisis anterior. La liberación de GH, al igual que la de muchas otras hormonas hipofisarias, no ocurre de una forma estática y constante, sino que es secretada de manera intermitente e irregular en todas las especies. La regulación de la frecuencia de pulsación es clave en la producción de efectos biológicos, ya que los tejidos blancos de GH son tanto o más sensibles a cómo llega la hormona a ellos, que a la cantidad de GH propiamente dicha. Así pues, este tipo de secreción pulsátil estaría en relación con la no inducción de los procesos de desensibilización en los receptores para GH (figura 63.1 y 63.2).

La secreción de GH en animales surge a intervalos frecuentes durante el día y la noche; así, por ejemplo, en ratas macho la secreción sigue un ritmo ultradiano, con pulsaciones de secreción que tienen lugar a intervalos de 3,3 horas durante periodos de 24 horas, mientras que en hembras es con picos de menor amplitud y mayor frecuencia. En rumiantes, las concentraciones de GH en plasma no parece que coincidan con las fluctuaciones diurnas, ni con periodos de ingestión, no apareciendo ningún tipo de ritmo circadiano. Individualmente, cada animal tiene un patrón de secreción característico, determinado genéticamente; por esto la GH aparece en sangre periférica en diversas oleadas, con periodicidades que varían de unos animales a

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

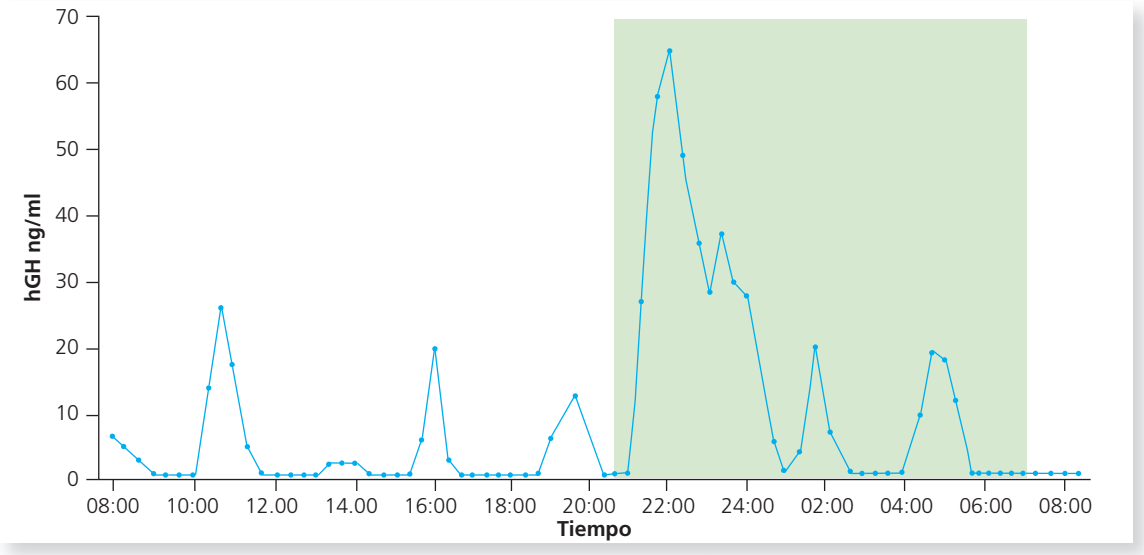


Figura 63.1 GH en la circulación. La GH se segrega de forma pulsátil. Los picos suelen ser de gran amplitud y la secreción es mayor por la noche que por el día.

otros. El control de su secreción es ejercido mediante neuropéptidos hipotalámicos (GHRH y somatostatina) y señales periféricas (ghrelina e IGF-1).

En el plasma, la GH es transportada por una proteína, la GHBP, que estructuralmente se corresponde con el dominio estructural del receptor de GH. Su papel es incrementar la vida media de la GH y, por tanto, generar un reservorio de GH, al limitar su degradación impidiendo su aclaramiento por el riñón, debido al alto peso molecular del complejo.

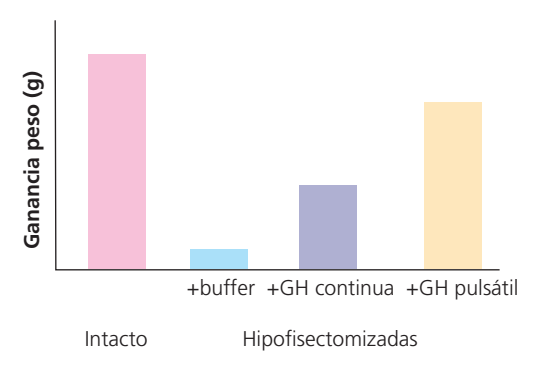


Figura 63.2 Importancia de la pulsatilidad de GH. La administración de GH en forma pulsátil tiene un mayor efecto biológico que la misma cantidad administrada de forma continua.

IGF-1

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), denominados clásicamente como somatomedinas, son dos péptidos con estructura y función similar a la insulina, por lo que se propuso el término de *insulina-like growth factors* (IGF-I y II). Hoy solo se utiliza la denominación de IGF-1 e IGF-2. El primero de ellos es un péptido de 70 aminoácidos sintetizado fundamentalmente en el hígado, pero también a otros niveles como el riñón y el cartílago. Numerosos tejidos son también capaces de sintetizar IGF-1, el cual actúa localmente estimulando el crecimiento de forma autocrina y paracrina.

En el plasma solo el 1 % de los IGF circulan de forma libre, el resto lo hace ligado a proteínas transportadoras conocidas como IGFBPs. Se han descrito 6 principales IGFBPs, numeradas de la 1 a la 6. La más relevante en el torrente sanguíneo es la IGFBP3. Además de estas IGFBPs se han descrito otras proteínas estructuralmente relacionadas y que presentan menor afinidad para los IGFs. La principal fuente de producción de la IGF-1 y de la IGFBP-3 circulante es el hígado. La síntesis y secreción de ambas es estimulada por la GH, de manera que sus concentraciones nos indican si hay un déficit de GH (estarían disminuidas) o un exceso de GH (estarían elevadas). Finalmente, hemos de tener en cuenta la síntesis también hepática de otra proteína llamada subunidad ácido lábil (ALS), que interviene en la formación de un complejo ternario IGF-I/IGFBP-3/ALS y que, de hecho, constituye el principal marcador,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

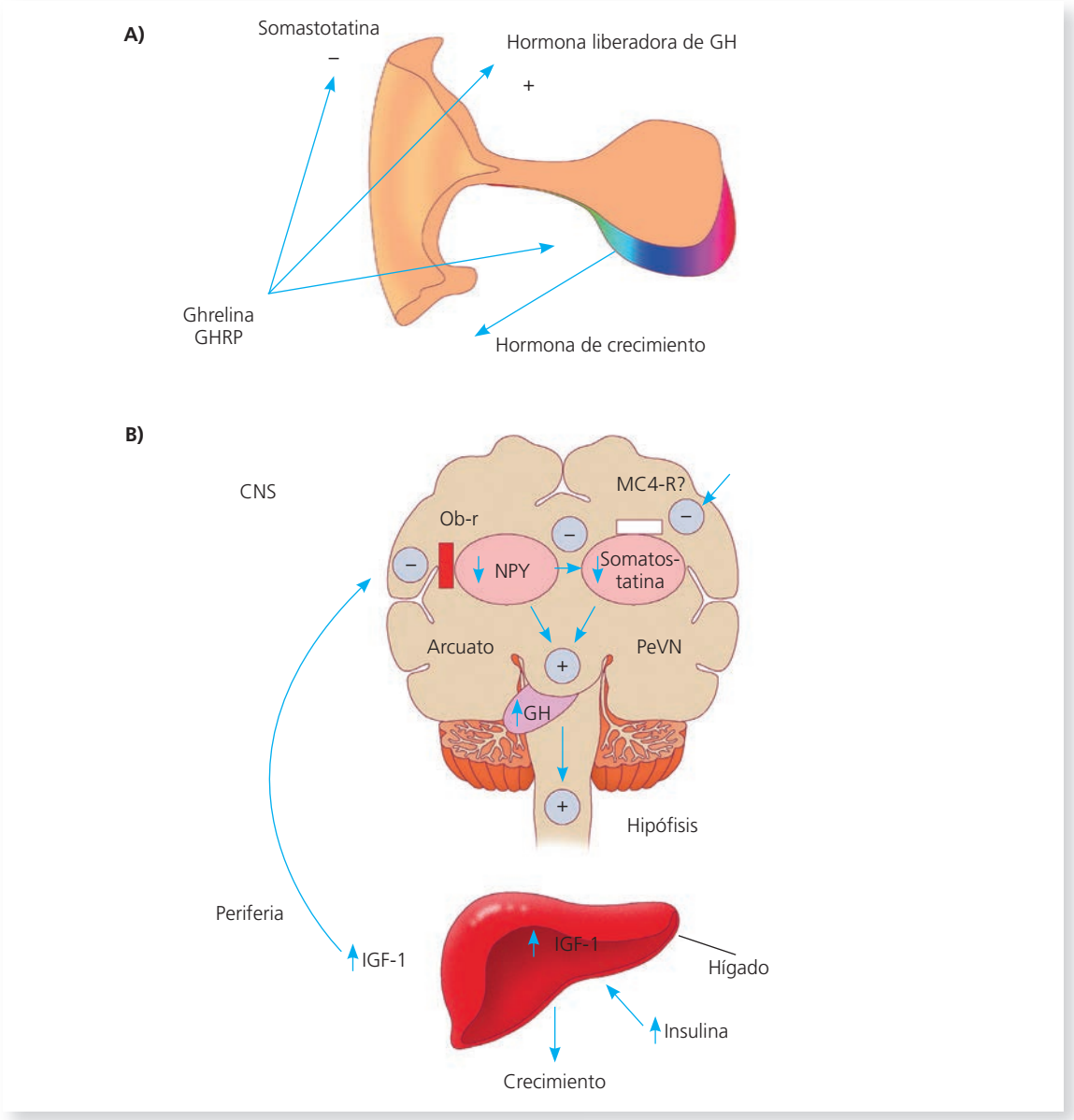


Figura 63.3 Hipotálamo: regulación de la secreción de GH. **A)** Dos hormonas hipotalámicas: GHRH y somatostatina. La ghrelina sintetizada en el estómago actúa fundamentalmente a nivel hipotalámico, regulando GHRH y somatostatina. La GH es sintetizada a partir de un gen en las células somatotropas. **B)** La GH liberada estimula la síntesis de IGF-1 en distintos tejidos. La IGF-1 circula unida a IGF-BPs. La IGF-1 inhibe la secreción de GH a nivel hipofisario e hipotalámico. La retroalimentación GH incrementa la síntesis de somatostatina; IGF-1 influye en GHRH.

en sangre periférica, de la regulación de la síntesis hepática de estas proteínas.

La función de estas proteínas no es solamente de transporte, sino también la de establecer un reservorio de IGF aumentando su vida media (desde 10-20 minutos hasta 18 horas), lo que hace que los niveles plasmáticos se mantengan de forma estable. Además, modulan la interacción de los IGFs con su receptor (hay BPs que aumentan el efecto biológico del IGF-1 sobre la célula blanco, mientras que otras lo disminuyen) o incluso pueden ejercer acciones directas independientemente de IGF-1 al interaccionar con receptores específicos.

Hormonas tiroideas

El papel de las hormonas tiroideas es fundamental dado que en su ausencia, o en situaciones de déficit como hipotiroidismo, la GH no

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

es capaz de estimular el crecimiento. Además de este efecto a nivel de tejidos periféricos, las hormonas tiroideas desempeñan asimismo un papel clave en la síntesis y secreción de GH por la hipófisis.

Insulina

Además de su papel primario como reguladora de la homeostasis de los hidratos de carbono, esta hormona puede funcionar como estimulante del crecimiento. La insulina podría aumentar el crecimiento fetal estimulando la producción de IGF. Según algunos investigadores, la insulina al igual que las anteriores solo ejercería una acción facilitadora al estimular la captación y utilización de los sustratos necesarios para el crecimiento. Es especialmente importante en la estimulación del transporte de aminoácidos y glucosa al interior de las células. La GH no puede estimular el crecimiento de animales sin páncreas o alimentados con una dieta carente de carbohidratos.

Glucocorticoides

Los corticoides son inhibidores potentes del crecimiento lineal. Aunque las causas de esta inhibición sean posiblemente diversas, un componente importante es la inhibición de la secreción de GH. Así, en perros afectados por el síndrome de Cushing (exceso crónico de glucocorticoides) se produce un cese del crecimiento. La producción de este fenómeno posee una génesis compleja, pudiendo intervenir el predominio del catabolismo proteico, la inhibición de la formación de colágeno y la incorporación de prolina en el cartílago, así como una disminución de la secreción de la GH.

Esteroides gonadales

Los esteroides gonadales desempeñan un importante papel en la regulación del crecimiento puberal y también en el control de la secreción de GH. Tanto la testosterona como su metabolito dihidrotestosterona son potentes agentes anabólicos, que aceleran el crecimiento lineal y el aumento de peso, incrementando también la masa muscular. Aunque la presencia de GH es esencial para la existencia de efectos sobre el crecimiento por parte de los andrógenos, estos pueden a su vez aumentar la secreción hipofisaria de GH. Los estrógenos, por su parte, tienen a bajas dosis un efecto estimulador sobre el crecimiento y la generación de IGF en el hígado, mientras que a altas dosis inhiben directamente ambos procesos.

ACCIONES DE LA GH

Las principales acciones de esta hormona son ejercidas a nivel del crecimiento y a nivel metabólico. La GH incrementa tanto el crecimiento del tejido óseo como los tejidos blandos del cuerpo. Solo el crecimiento del sistema nervioso central y el de otros pocos tejidos parecen ser independientes de la GH. Los defectos anabolizantes de la GH ocurren en tejidos tan variados como el hueso, cartílago, músculo, hígado y una serie de vísceras (corazón, pulmones, riñones, intestino) y las glándulas (páncreas, glándulas suprarrenales). Es una hormona que, además de ser necesaria para el crecimiento normal, tiene acciones anabólicas, lipolíticas y diabetógenas.

La hormona del crecimiento, directamente o a través de los IGF producidos principalmente en el hígado, ocupa un lugar relevante en el metabolismo animal. La elevación de los niveles de GH puede producir aumentos en el índice de crecimiento muscular del cuerpo o en la producción de leche y/o lana a través de la combinación de diversos factores metabólicos; así, se ha visto que la GH, bien sea directa o indirectamente, estimula los procesos anabólicos, como la división celular, el crecimiento del esqueleto y la síntesis de proteínas (actividad promotora del crecimiento), mientras que incrementa la oxidación de las grasas (actividad lipolítica) e inhibe el transporte de glucosa hacia el interior de las células (actividad diabetógena).

Metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos: acciones lipolítica y diabetógena

Los efectos en tejidos de la GH, en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, pueden ser agrupados en dos tipos. Inicialmente, la GH presenta una acción similar a la insulina, favoreciendo la utilización de glucosa por las células del organismo e impidiendo la lipólisis. Para que este efecto tenga lugar es necesario que los tejidos hayan tenido exposición reciente a la GH; por tanto, y debido a los frecuentes pico secretorios, este efecto tiene poca importancia fisiológica. El segundo tipo son los denominados efectos antiinsulínicos, mediante los cuales la GH favorece la lipólisis de los triglicéridos e inhibe la utilización de glucosa; estos efectos persisten durante horas.

La GH presenta tres efectos principales sobre el metabolismo celular de la glucosa:

1. Disminución de la captación de glucosa por las células y de su utilización para obtener energía,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en parte probablemente por aumento de la movilización y utilización de ácidos grasos para obtener energía, por la acción de la propia GH.
2. Aumento de la gluconeogénesis a partir de precursores no aminados como piruvato, lactato y glicerol, reservando los aminoácidos para las acciones de crecimiento en los tejidos.
3. Aumento del depósito de glucógeno en las células; la glucosa que entra en las células se polimeriza rápidamente para que no pueda ser utilizada en la obtención de energía.

Estas acciones llevan a un aumento de la concentración de glucosa en sangre, lo que estimula la producción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. Por tanto, podemos decir que la GH actúa como hormona contrarreguladora de la insulina en la homeostasis de la glucosa, promoviendo la lipólisis, induciendo hiperglucemia y, después de una exposición crónica permanente, puede desencadenar una diabetes mellitus.

En los rumiantes, la GH es tan importante para mantener la homeostasis de la glucosa como los animales monogástricos. Estudios realizados en ovejas sugieren un efecto diabetógeno de la GH. Así, inyecciones subcutáneas de GH durante cuatro semanas provocaban un incremento en la glucosa e insulina en plasma, por inhibición de los efectos de la insulina como promotora de la utilización por los tejidos periféricos de la glucosa.

La hormona de crecimiento estimula la destrucción de grasas (lipólisis) al aumentar la actividad de la enzima triglicérido-lipasa en el tejido adiposo. Esto lleva a la liberación de ácidos grasos libres, aumentando por tanto su concentración en sangre. Cuando existen grandes cantidades de la GH, la movilización de grasas es tan grande que a través de la oxidación de los ácidos grasos se pueden formar grandes cantidades de ácido acético y otras cetonas, causando cetosis. Es el efecto cetogénico de la hormona de crecimiento.

Es de destacar que la GH reduce la síntesis lipídica, incrementando la oxidación de los ácidos grasos y movilizando el tejido adiposo. Esto lleva a la producción de animales más magros. En estudios realizados en carneros, el efecto de la GH en la composición de la canal fue para disminuir la cantidad de grasa en un 8,9 %, además de incrementar la proteína en un 6,5 % y la humedad en un 4 %; los análisis químicos revelan un incremento de la proteína y una disminución de la deposición grasa en corderos después de un tratamiento con GH.

Se puede decir, por tanto, que bajo la influencia de esta hormona se utiliza la grasa para procesos energéticos, con preferencia a la generación de energía a partir de carbohidratos y proteínas.

Metabolismo de las proteínas

La GH actúa a través de cuatro vías principales:

- estimulación del transporte de aminoácidos al interior de la célula,
- estimulación de la síntesis de proteínas en ribosomas,
- aumento de los fenómenos de transcripción de ADN para la formación de ARN,
- disminución del catabolismo de las proteínas y aminoácidos.

La GH, por tanto, produce un efecto anabolizante al estimular la entrada de aminoácidos de la célula y la síntesis proteica. El resultado es un balance nitrogenado positivo, incrementándose la retención de nitrógeno y paralelamente de sodio, cloro, magnesio y fósforo. La hormona estimula la síntesis de ARNm y la síntesis de proteínas ribosómicas, promoviendo así la fabricación de gran número de proteínas (incluyendo la IGF-1). En los músculos también produce incremento del transporte de aminoácidos al interior de la célula y un aumento de ARN ribosómico, de la síntesis de ADN y de la síntesis proteica.

En resumen, la GH promueve todas las actividades de captación de aminoácidos y síntesis de proteínas por las células, y reduce la degradación de estas, favoreciendo así el aumento de la masa muscular y de otros tejidos corporales.

Acciones en el crecimiento

El crecimiento somático va a efectuarse a expensas fundamentalmente del crecimiento óseo. Aparte el sistema GH-IGF, otras hormonas como las tiroideas, insulina, glucocorticoides, esteroides sexuales, además de las relacionadas con el metabolismo del calcio: calcitonina, paratohormona y metabolismo de la vitamina D, van a ejercer también un importante papel modulador local en los procesos de formación ósea.

El crecimiento del hueso implica dos procesos complementarios: por una parte, un aumento en la longitud y, por otra, un incremento en la masa celular y extracelular. El crecimiento en longitud de los huesos se produce por osificación endocondral o reemplazamiento del cartílago de crecimiento. Existe una continua osificación en la zona más próxima a la diáfisis del hueso, junto con un crecimiento en la zona más cercana a la epífisis del hueso; estos dos procesos son los causantes del crecimiento del hueso.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Histológicamente, el cartílago de crecimiento es una zona de gran multiplicación de condrocitos, en donde hay una intensa síntesis de proteoglicanos, responsables de la estructura de la trama ósea. En cartílago y hueso, la GH incrementa la incorporación de SO4 en los proteoglicanos, la incorporación de timidina en el ADN del condrocito y la conversión de la prolina en hidroxiprolina en el colágeno. El aumento de esteroides en la pubertad bloquea la proliferación del cartílago y da lugar a su desaparición, poniendo fin al crecimiento longitudinal en los huesos, aunque sus acciones pueden persistir sobre el ensanchamiento del hueso.

Aunque en un principio se pensó que la GH no actuaba directamente en el hueso, sino a través de los IGF, datos más recientes sugieren que ocurren ambos procesos, tras comprobarse que la elevación en los niveles circulantes de GH induce síntesis local de IGF-1 a nivel óseo que actuará de forma autocrina/paracrina. Así, la GH y IGF-1 estimularían de esta forma diferentes poblaciones de condrocitos, la GH induciría la diferenciación de una población de células progenitoras (precondrocitos) que comenzarían a producir IGF-1, y este desencadenaría la proliferación clonal y maduración de los condrocitos diferenciados por mecanismos autocrinos o paracrinos. De esta forma, la GH podría estimular localmente la síntesis de IGF-1, y este factor de crecimiento junto con la GH actuarían estimulando el proceso de la osificación endocondral.

También la hormona de crecimiento estimula la síntesis local de IGF-1 por los osteoblastos y, a su vez, el IGF-1 ejerce sus efectos biológicos sobre los osteoblastos, como son proliferación y diferenciación de estas células. Los osteoblastos son una matriz rica en colágeno y proteoglicanos, en la que se depositan los cristales de hidroxiapatita, mineralizándose así el hueso y adquiriendo las propiedades características que les permiten ser el tejido sostén del resto del organismo.

En resumen, la GH regula el metabolismo óseo de una forma directa y, de una forma indirecta, a través de la síntesis local de IGF-1. A nivel general se considera, a partir de datos obtenidos en roedores, que un tercio del crecimiento longitudinal es debido a acciones directas de la GH, un tercio a acciones mediadas por IGF-1 y el resto a la acción combinada de ambas en la célula blanco.

Efectos en la lactación

Las inyecciones de hormonas de crecimiento bovino (bGH) incrementan la producción de leche en vacas. Este incremento en la producción de leche producida podría ser explicado por un incremento en los sustratos alternativos de energía. Así, la ausencia de niveles altos de glucosa en plasma en las grandes productoras es el reflejo del incremento de la utilización de la glucosa para la síntesis de leche.

Parece ser que en las vacas en lactación se puede inducir el desarrollo del tejido mamario con GH y con mayor regularidad que con la prolactina, además de sus efectos anabólicos en otras partes del cuerpo. Quizás la GH sea la hormona adenohipofisaria más relacionada con la lactación, aunque también puede ser que la GH y PRL sean sinérgicas.

También se ha observado que aumentando las concentraciones de GH mediante la administración a largo plazo de GHRH (hormona liberadora de GH) se produce un aumento en la producción de leche.

Otras acciones

La GH ejerce un papel en respuesta inmunitaria y los órganos linfoides del organismo. En las tímicas existen receptores para esta hormona, y se ha visto que en seres humanos con déficit de GH su administración exógena aumenta la capacidad inmunitaria. En estudios realizados en vacas y cabras con mamitis se ha observado un efecto beneficioso en la recuperación de estos animales con tratamientos cortos con GH. En las células hematopoyéticas, la hormona del crecimiento es considerablemente mitógena. En el riñón, la ausencia de GH provoca una disminución del índice de filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y de la secreción tubular.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La regulación de la secreción de GH está mediada fundamentalmente por dos hormonas hipotalámicas: una estimuladora, la somatocrinina (GHRH), y otra inhibidora, la somatostatina (SS), que por la circulación portal alcanzan la hipófisis. Intervienen además en su regulación los neuropéptidos, diversos neurotransmisores y señales metabólicas y hormonales de origen periférico.

La secreción pulsátil de la GH es el resultado de la interacción entre GHRH y SS. El balance de estas dos hormonas hipotalámicas determina la amplitud y los picos de secreción episódica de GH. Así, se considera que la secreción episódica de GH se inicia por una secreción pulsátil de GHRH, la cual está precedida por/o es concurrente con una moderada reducción del todo normal y mantenido por la SS. En este sistema de balances hormonales, aparentemente, predomina la somatostatina, cuya mayor

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

potencia frente a la GHRH a dosis equimolares se ha puesto de manifiesto tanto *in vivo* como *in vitro*. Además de este control dual, sabemos que hay un péptido llamado ghrelin que juega un papel clave sobre la secreción de GH.

La liberación de GHRH y SS está regulada por la actividad de neuronas hipotalámicas adyacentes, las cuales procesan información de las áreas más altas dentro del SNC. La información es transmitida vía aminas biógenas, las cuales actúan como transmisores para inhibir o estimular la secreción de estos péptidos hipotalámicos. Este sistema se complica además por el hecho de que otros muchos péptidos presentes en el hipotálamo pueden estimular la secreción de GH bajo ciertas condiciones. IGF-1 y la propia GH se piensa que inhiben directamente la liberación de la hormona del crecimiento de la adenohipófisis, vía un circuito de retroalimentación negativo. La GH puede inhibir su propia secreción a través de un mecanismo de retroalimentación complejo en el sistema nervioso central, variando los niveles de GHRH y SS (probablemente por un aumento en los niveles de SS) sin descartar una acción a nivel hipofisario (figura 63.3).

Hormona inhibidora de GH: somatostatina

Esta hormona peptídica se presenta bajo las formas moleculares de 14 (SS-14) o 28 (SS-28) aminoácidos, que proceden de un mismo precursor (la prosomatostatina). La presencia de SS ha sido detectada en muchos órganos, particularmente en el SNC y aparato digestivo. Sin embargo, su concentración más alta se encuentra en el hipotálamo, localizada fundamentalmente en los núcleos periventricular anterior y paraventricular; desde aquí, las neuronas productoras de SS proyectan sus axones a la inminencia media (EM). Además salen proyecciones hacia otros lugares del hipotálamo, entrando en contacto con las neuronas productoras de GHRH, lo que podría estar en relación con el establecimiento de un circuito directo de retroalimentación en la secreción de GHRH y SS.

La somatostatina es liberada de forma pulsátil de la EM dentro del tercer ventrículo o dentro de la sangre portal hipofisaria, a intervalos 60-120 minutos aproximadamente, lo que podría ser la causa de la sensibilidad variable de las células hipofisarias cuando se administra GHRH exógena. La SS es rápidamente degradada (5-20 minutos) en su lugar de acción.

Fisiológicamente, la SS posee un efecto inhibidor de la liberación de GH, *tanto in vio* como *in vitro*, en distintas especies (hombre, mono, rata, perro, oveja, etc.), bloqueando no solo la GH basal sino también la secreción de GH inducida por distintos estímulos: GHRH, TRH, ejercicio, hipoglucemia insulínica, L-dopa, arginina, sueño, neurotensina, hipertermia y prostaglandinas; también es efectiva para disminuir los niveles de GH en la acromegalia, diabetes, insuficiencia renal y hepática. Tiene además un papel activo en la secreción de GH, al preparar las células para una descarga de GH; así, la SS corrige la falta de respuesta hipofisaria que produce tal infusión continua o inyecciones repetidas de GHRH. Existen receptores específicos para la SS, además de en la células somatotropas, en las tirotropas y lactotropas, disminuyendo los niveles de tirotropina (TSH) y prolactina (PRL).

El mecanismo preciso por el que la SS ejerce sus acciones a nivel hipofisario no está completamente claro. Se sabe que inhibe el sistema adenilciclasa y la generación de AMPc, y parece que también actúa reduciendo el calcio iónico citosólico y bloqueando la expulsión de los gránulos de secreción.

A nivel hipofisario, la SS ejerce importantes funciones. Se encuentra distribuida ampliamente por todo el organismo a nivel neural, endocrino y digestivo realizando funciones como neurohormona, neurotrasmisor y regulador paracrino. La SS ejerce múltiples efectos fisiológicos en el intestino y páncreas endocrino. No solo es un potente inhibidor de la secreción de GH, sino también de toda una serie de secreciones endocrinas y exocrinas (gastrina, secretina, insulina, glucagón, renina, ClH gástrico, alfa-amilasa.)

Hormona liberadora de hormona de crecimiento: GHRH

La GHRH o GRF es un polipéptido producido por el hipotálamo que fue aislado simultáneamente por Rivier y Guillemin en 1982 en forma de 3 péptidos respectivos de 44, 40 y 37 aminoácidos a partir de dos tumores pancreáticos humanos. En los animales domésticos la GHRH hipotalámica consta de 44 aminoácidos, con alguna diferencia en su secuencia, dependiendo de la especie. Es en los 29 primeros aminoácidos, donde reside toda la información para la plena actividad biológica; de ahí que sea muy utilizada la forma GHRH I-29 en el campo experimental. La vida de la GHRH I-44 es de seis minutos. El mayor contenido hipotalámico está en el hipotálamo mediobasal, especialmente en las neuronas de los núcleos arcuato y ventromedial. Se ha encontrado también en otras partes del organismo, como la placenta y el plasma.

La GHRH eleva la concentración de ARN mensajero de la célula de la hipófisis, aumentando el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

índice de transcripción del gen GH; un efecto que está mediado por el factor de transcripción Pit-1. Además, la GHRH estimula el sistema adenilciclasa de la célula somatotropa, aumentando la síntesis de AMPc y MAPK. La movilización del calcio intracelular y la activación de otras vías primarias postreceptor como la hidrólisis de fosfolípidos, también intervienen en el mecanismo de acción intracelular de la GHRH.

La GHRH tiene un débil efecto estimulador sobre la liberación de prolactina. En cuanto a las otras hormonas hipofisarias, no se ven afectadas por este péptido. Los efectos extrahipofisarios son escasos; su efecto fundamental tiene lugar sobre el comportamiento, actuando como neurotransmisor. Por ejemplo, estimula la ingestión de alimentos en la rata y en el perro reduce las contracciones postprandiales del yeyuno.

La actividad liberadora de GH ejercida por la GHRH natural y sintética es considerablemente potenciada mediante el tratamiento de las células con glucocorticoides y hormonas tiroideas. Las posibles aplicaciones de la GHRH incluyen su utilización como agente anabólico en el crecimiento animal y como un agente galactopoyético en vacas en lactación.

Ghrelina

La existencia de este péptido fue postulada en base a un hexapéptido sintético denominado GHRP-6 (*growth hormone releasing factor*), que actuaba a nivel hipofisario estimulando de forma específica la liberación de GH. Posteriormente se encontró el ligando endógeno, llamado ghrelin, cuyo lugar de síntesis principal es el estómago (también en SNC) y que actúa a través de un receptor específico GHSR 1a. Estudios de distintas especies animales han confirmado que tanto ghrelin como GHRP-6 son un potente estimulador de la secreción de GH y que incrementan llamativamente la respuesta de GH a GHRH (figura 63.5), actuando, por tanto, por una vía independiente de la GHRH; en concreto se cree que su principal efecto es ejercido a través de una inhibición de la secreción de somatostatina (figura 63.4).

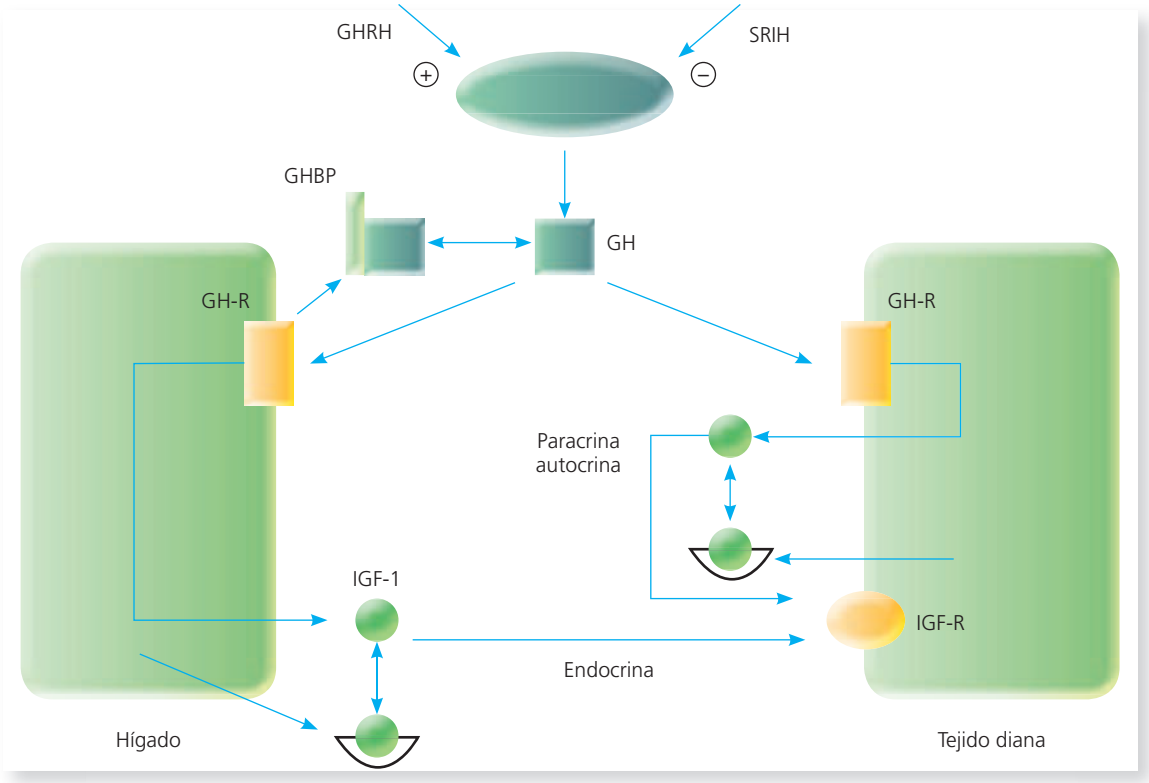


Figura 63.4 Eje somatotrópico-GH. La GH es esencial para el crecimiento neonatal y puberal. Los efectos de la GH a menudo son dimórficos. La GH actúa a través de un receptor con actividad tirosina-kinasa activando la vía JAK/STAT. La GH circula en el torrente sanguíneo unida a una proteína GHBP, que es la porción extracelular del receptor. Algunos de los efectos de GH son mediados por la IGF-1.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

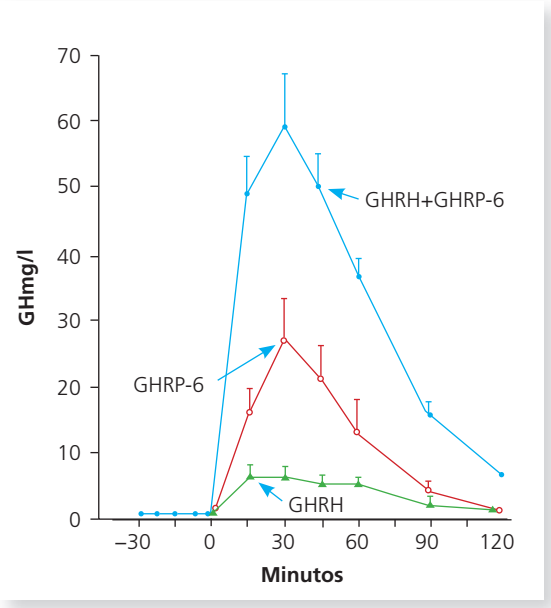


Figura 63.5 La administración conjunta de GHRH y GHRP-6 (análogo de ghrelina) ejerce un efecto sinérgico sobre la secreción de GH, incluso con una dosis máxima de GHRH, indicando que el efecto de GHRP-6 es, en parte al menos, independiente de GHRH.

TRH

La TRH (hormona liberadora de tirotropina) es secretada por las neuronas hipotalámicas dentro de los vasos del sistema portal, siendo transportada de aquí a la hipófisis anterior. Su principal función es el mantenimiento de la actividad tiroidea normal. Aparte de estimular la liberación de la TSH y PRL, la TRH es un estimulador de la liberación de GH en distintas especies. La respuesta de GH a la inyección de GHRH+TRH es mayor que la respuesta a cada péptido por separado en corderos, lo que parece indicar que la GHRH y la TRH se potencian. Según los últimos estudios, la TRH ejerce un efecto dual sobre la liberación de GH: una estimulación en la hipófisis y una inhibición indirecta, a través de la liberación de somatostatina, en el hipotálamo.

Regulación de GH por otros neuropéptidos

Entre ellos se incluye un nuevo péptido hipotalámico con una posible función en el control de la secreción de GH: es el PACAP, un polipéptido que actúa estimulando la actividad de la adenilato ciclasa. Se conocen muchos neuropéptidos que modifican la secreción de GH en el plano experimental, pero su importancia fisiológica no es del todo conocida. Así, por ejemplo, los péptidos opioides, la corticotropina (ACTH) y el VIP (péptido inhibidor vasoactivo) estimulan la secreción de GH *in vitro* e *in vivo*, pero sus efectos no están tan claros pues en determinadas situaciones no ejercen su efecto estimulador. Péptidos como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) inhiben la liberación de GH. Otros, cuya función es controvertida, aunque se sabe que modifican la secreción de GH, son la bombensina, neurotensina, sustancia P, motilina, neuropéptido Y, secretina, calcitonina…

Regulación de GH por neurotransmisores

Acetilcolina

La gran importancia de la acetilcolina fue demostrada por primera vez en el perro, pudiendo observarse que esta acción estaba mediada por receptores muscarínicos. Con el empleo de piridostigmina, un inhibidor de la vía colinesterasa, y por tanto un agonista colinérgico, se ha visto una potenciación del efecto de la GHRH, del GHRP-6 y de la TRH en la secreción de GH en corderos, y una recuperación de la respuesta bloqueada de la célula somatotropa tras pulsos repetidos de GHRH. La hipótesis más aceptada es que la acetilcolina actúa inhibiendo la secreción de SS y, por tanto, estimulando la secreción de GH.

Catecolaminas

Las catecolaminas desempeñan un importante papel en la regulación de la secreción de GH. La estimulación alfa-adrenérgica aumenta la secreción de GH a través de receptores α2-adrenérgicos, posiblemente esta acción sea a través del aumento de la GHRH. El estímulo β-adrenérgico, por contraposición, inhibe la secreción de GH.

El papel de la dopamina en la regulación de GH no está claro y, aunque se la considera generalmente estimulador en humanos, en corderos y bovinos, se han visto unos efectos claramente inhibidores. Algunos autores hablan de un efecto dual: inhibidor a nivel hipofisario y estimulador a nivel hipotalámico.

Otros

Otros neurotransmisores, como la serotonina, estimulan la liberación de GH en la rata, posiblemente a través de GHRH. La melatonina presenta, sin embargo, efectos contrapuestos. La histamina, a través de sus receptores H1, ejerce un papel facilitador en la liberación de GH y es posible que el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

efecto estimulador del GABA se produzca a través de la liberación hipotalámica de GHRH.

REGULACIÓN DE GH POR SEÑALES PERIFÉRICAS

Hormonas gonadales

Los esteroides gonadales ejercen efectos muy relevantes en la secreción de GH a diferentes niveles. Entre ellos podemos destacar:

- La secreción de GH presenta habitualmente un dimorfismo sexual cuya manifestación es variable en distintas especies. A nivel general, en ratas machos la secreción de GH presenta un patrón secretor caracterizado por picos de gran amplitud cada 3,3 horas aproximadamente, con periodos interimpulso en los cuales los niveles de GH son muy bajos. En el caso de ratas hembras, los picos son más frecuentes (cada 90 min), pero de menor amplitud y con niveles de GH más elevados en los periodos interpulso. Curiosamente, la cantidad total secretada cada 24 horas es prácticamente idéntica en ambos grupos. Este patrón diferencial es debido a efectos varios de los esteroides gonadales a nivel hipofisario e hipotalámico. El contenido hipotalámico de GHRH y de somatostatina es mayor en machos que hembras. La secreción de GH inducida por GHRH es mayor en machos que en hembras. La castración de los machos disminuye su respuesta, mientras que la testosterona la incrementa.
- El incremento de los niveles de esteroides gonadales durante la pubertad es necesario para que se produzca un incremento en los niveles de GH y el consecuente incremento en la velocidad de crecimiento. Además, la hipofunción gonadal fisiológica, por ejemplo la menopausia, se asocia a una disminución en la secreción de GH que es revertida por la administración de estrógenos.
- Además, los esteroides gonadales influencian la eliminación metabólica de la GH, siendo la velocidad de eliminación menor en hembras que en macho.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son potentes inhibidores del crecimiento lineal. Un componente importante de esta función es la inhibición de la secreción de GH, ya que produce una alteración en el control hipotalámico de la GH. En contraste con este efecto inhibidor de los glucocorticoides sobre la selección de GH, se ha visto que los glucocorticoides son potentes estimuladores de la liberación de GH en estudios *in vitro* con células hipofisarias de ratas. En estudios en seres humanos se ha visto que estos ejercen un control doble: cuando se administran de forma aguda, son estimuladores de la secreción de GH y cuando se administran de forma más prolongada, inhiben su secreción, probablemente aumentando el tono somatostinérgico.

IGF-1

El IGF-I, que media gran parte de las acciones periféricas de la GH, también interviene en su regulación. Su efecto inhibidor parece ser ejercido a tres niveles: disminución de la respuesta hipofisaria a la GHRH, inhibición sobre la liberación de GHRH hipotalámica y aumento de la liberación hipotalámica de SS.

Hormonas tiroideas

Clásicamente se considera que las hormonas tiroideas son uno de los estimuladores más potentes de la transcripción del gen de GH in vitro. Esto, unido al hecho de que *in vivo* el hipotiroidismo se asocia a déficit de GH, llevó a la conclusión de que sus efectos más relevantes ocurren a nivel hipofisario. Sin embargo, con posterioridad se ha visto que estas además influyen de forma muy marcada, actuando asimismo a nivel hipotalámico regulando el tono somatostatinérgico.

Estado nutricional y factores metabólicos

Distintos factores relacionados con la nutrición y alimentación pueden afectar a los niveles de GH. En rumiantes el ayuno prolongado determina un aumento de la relación GH/insulina con movilización de las reservas grasas; la alimentación restringida eleva los niveles de GH, mientras que con raciones fundamentalmente energéticas se han encontrado niveles más bajos de GH. La disminución de la frecuencia de la alimentación marca una elevación de la concentración de GH frente animales alimentados *ad libitum*.

Las alteraciones metabólicas que cursan con elevación de glucosa o de ácidos grasos libres en plasma disminuyen los niveles plasmáticos de GH y su respuesta a cualquier estímulo, mediante un efecto ejercido a nivel hipotalámico, estimulando la SS, o a través de la inhibición de la secreción de GH por un efecto directo a nivel hipofisario.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Otros factores

Una de las características fundamentales de esta hormona es que su secreción sufre grandes cambios a lo largo de su vida. A nivel práctico hemos de destacar el gran incremento que ocurre en su secreción con el inicio de la pubertad y que se asocia a un gran incremento en la velocidad de crecimiento. De hecho, es en este periodo cuando se alcanzan los picos de mayor amplitud de secreción de GH y de GH total segregada a lo largo de 24 horas. Con posterioridad, los niveles de GH descienden de forma progresiva. En animales mayores (los que podríamos considerar como viejos/ancianos) los niveles de GH suelen ser muy bajos, al igual que los de IGF-1. Otras señales relativas al medio ambiente pueden regular la secreción de GH. Así, el estrés provocado por el frío intenso parece disminuir los niveles de GH. También la estación del año tiene una marcada influencia sobre la secreción de GH.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La hiposecreción de GH lleva a un retraso general del crecimiento en el animal y a enanismo, que es reversible tras administración de GH exógena.

Los efectos de una hipersecreción de GH dependen del periodo de la vida. Si ocurren antes del cierre de los cartílagos de crecimiento de los huesos largos, estos se alargan (gigantismo) y se forman grandes depósitos blandos. En circunstancias naturales esto raramente se observa en animales domésticos.

Tampoco es frecuente encontrar animales acromegálicos, cuyo principal síntoma es el engrosamiento de los huesos largos y el alargamiento de los membranosos del esqueleto, lo que se traduce como respuesta a una hipersecreción de GH una vez ya se han cerrado los cartílagos de crecimiento, es decir, más allá de la pubertad.

Se ha visto diabetes mellitus inducida experimentalmente en perros, gatos y cerdos como un efecto colateral de la estimulación de hipersecreción de GH. Desde el punto de vista histológico, se observan lesiones de las células productoras de insulina en el páncreas, como consecuencia de la hiperestimulación de la célula beta pancreática inducida por el efecto hiperglucemiante de la GH, hormona que además incrementa la resistencia periférica a la acción de la insulina.

APLICACIONES EN VETERINARIA

Las aplicaciones de la GH como una sustancia administrada a animales al objeto de incrementar la producción de leche y de carne, especialmente en especies bovinas y porcinas, está ampliamente documentada y en algunos países, no en la UE, incluso permitida. Estos efectos positivos no son nada extraños si tenemos en cuenta las acciones de la GH antes descritas.

BIBLIOGRAFÍA

- Diéguez, C.; Pinilla, L.; Aguilar, E. "Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria". En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 2002. Pombo, M. (editor). McGraw Hill Interamericana, págs. 43-83.
- Diéguez, C.; Yturriaga, R. *Crecimiento*. 2005. McGraw Hill Interamericana.
- Ghigo, E.; Boghen, M.; Casanueva, F.F. y Diéguez, C. *Growth homone secretagogues. Basic findings and clinical implications.* 1999. Elsevier.
- Jiang, H.; Ge, X. "Meat science and muscle biology symposium mechanism of growth hormone stimulation of skeletal muscle growth in cattle". *J. Anim. Sci*. 2014 Jan; 92(1):21-9.
- St-Pierre, N.R.; Milliken, G.A.; Bauman, D.E.; Collier, R.J.; Hogan, J.S.; Shearer, J.K.; Smith, K.L. "Thatcher WW. Meta-analysis of the effects of sometribove zinc suspension on the production and health of lactating dairy cows". *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 2014 Sep 1; 245(5):550-64.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte IX
Sistema reproductor

Coordinador:
Luis Felipe de la Cruz Palomino

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 64

Aparato genital masculino

Estrella Agüera Buendía

Contenidos:

- **Estructura de los órganos reproductores masculinos: testículos, epidídimo y conducto deferente, cordón espermático.**
- **Temperatura del testículo.**
- **Glándulas sexuales accesorias: vesiculares, próstata y glándulas de Cowper o bulbouretrales.**
- **Pene.**
- **Función exocrina del testículo o espermatogénesis: etapas, ciclo del epitelio seminífero.**
- **Control hormonal de la espermatogénesis.**
- **Función endocrina: acciones de los andrógenos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El aparato reproductor masculino está formado por una serie de estructuras cuya función es producir las células reproductoras masculinas (espermatozoides) y las hormonas responsables de los caracteres masculinos, así como la formación del semen y su posterior eyaculación. Está constituido por los testículos, un sistema tubular de almacenamiento y conducción, glándulas accesorias que participan en la formación del semen, y el órgano copulador o pene. Las funciones principales de las gónadas masculinas (testículos) son la función endocrina (producción de espermatozoides) y la función exocrina (producción de hormonas sexuales).

ESTRUCTURA DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTORES MASCULINOS

Testículos

Son órganos glandulares pares situados en el interior del escroto y localizados fuera de la cavidad abdominal, aunque existen especies que dichos órganos están situados dentro de la cavidad como son los mamíferos marinos, elefantes y aves. Están cubiertos por la túnica vaginal, que cubre a su vez a la túnica albugínea, a partir de la cual se originan numerosos tabiques o septos interlobulillares que dividen al órgano en lobulillos testiculares. En el interior de los lobulillos aparecen los túbulos seminíferos rodeados por el espacio intersticial.

Los túbulos seminíferos, lugar donde se producen los espermatozoides, son unos túbulos delgados y enrollados que se originan y terminan en una red situada en el centro del testículo, denominada red testicular o *rete testis* (figura 64.1). Las células de Sertoli son las células que sostienen el epitelio seminífero. Estas células tienen funciones nutritivas y de sostén, y participan en la liberación de los espermatozoides en la luz del túbulo seminífero. Además, eliminan los productos de desecho y, sobre todo, los restos citoplasmáticos de las espermátidas. Asimismo, producen sustancias como la proteína fijadora de andrógenos y la inhibina, la cual alcanza la corriente sanguínea y ejerce una retroalimentación negativa en la secreción de FSH.

Desde la *rete testis*, los espermatozoides son canalizados a través de 15-20 conductos eferentes que conectan la *rete testis* al epidídimo (figura 64.1) y son los responsables de la conducción de gametos masculinos y de hormonas sexuales. En el tejido conectivo que hay entre los túbulos seminí-

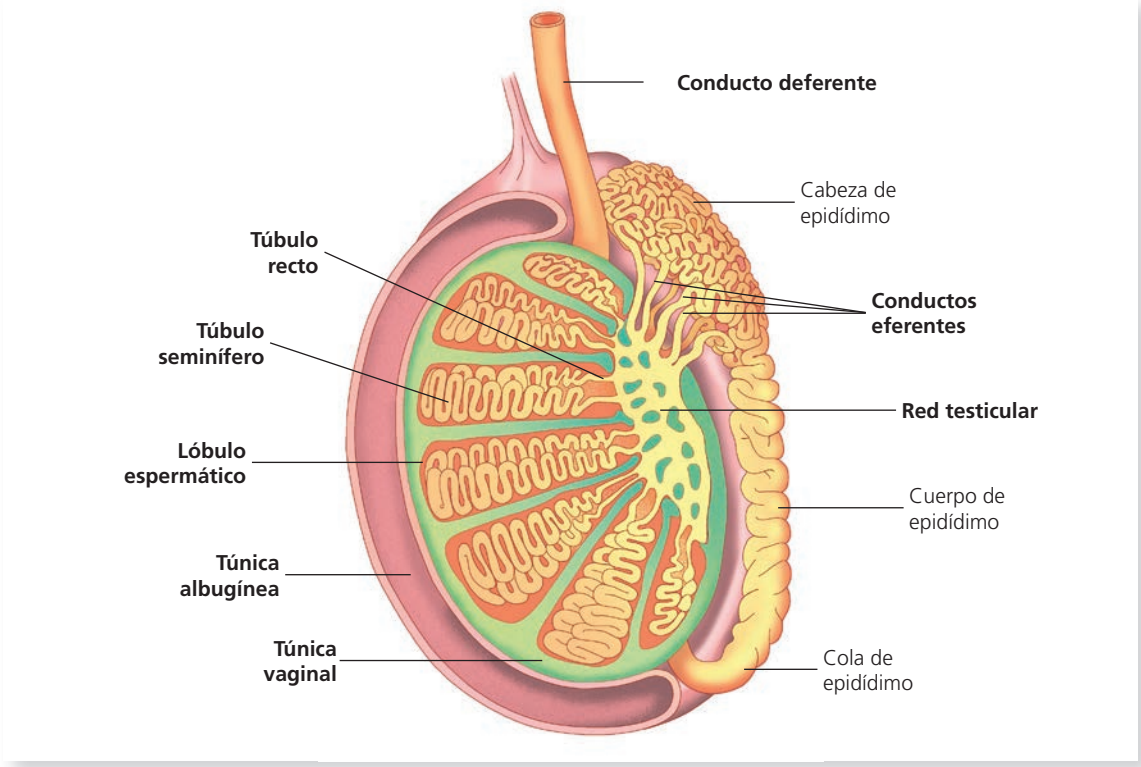


Figura 64.1 Dibujo del testículo y del epidídimo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

feros se sitúan las células intersticiales o de Leydig, las cuales producen andrógenos testiculares sobre todo testosterona. El testículo y el epidídimo están situados dentro del escroto, que es una bolsa recubierta de piel. La túnica albugínea es una cápsula fibrosa que contiene células musculares lisas. Cuando estas células se contraen, aumenta la presión en los tejidos que rodean a los túbulos seminíferos. La presión ayuda a transportar a los espermatozoides todavía inmóviles desde los túbulos seminíferos a la *rete testis* y, después, al epidídimo, donde se hacen móviles.

La barrera hemato-testicular está formada por el complejo de unión de células de Sertoli. Este complejo, además de hacer una compartimentación física basal y adluminal, crea una barrera de permeabilidad hematotesticular. Esta barrera es indispensable para crear compartimentación fisiológica dentro el epitetilo seminífero en lo que se refiere a la composición de iones, aminoácidos, carbohidratos y proteínas. Por lo tanto, la composición del líquido en los túbulos seminíferos y las vías espermáticas difiere considerablemente de la composición del plasma sanguíneo y de la linfa testicular.

Las proteínas plasmáticas y los anticuerpos circulantes son excluidos de la luz de los túbulos seminíferos. La barrera hemato-testicular aísla las células germinales haploides (espermatocitos secundarios, espermátides y espermatozoides), genéticamente diferentes y, por ende, antigénicas del sistema inmunitario del macho adulto. Los antígenos producidos por los espermatozoides o específicos de ellos no pueden alcanzar la circulación sistémica. A la inversa, las γ-globulinas y los anticuerpos antiespermatozoide específicos que tienen algunos sujetos no pueden alcanzar las células espermatogénicas en desarrollo dentro de los túbulos seminíferos.

En consecuencia, la barrera hematotesticular cumple un papel fundamental en el aislamiento de las células espermatogénicas del sistema inmunitario.

El epidídimo y conducto deferente

El epidídimo, lugar de maduración de los espermatozoides, es un conducto largo, tortuoso y enrollado que presenta una longitud variable dependiendo de la especie. Los espermatozoides pueden estar almacenados en este conducto unos 10-15 días. Anatómicamente, podemos dividirlo en tres partes: cabeza, cuerpo y cola. Desde el epidídimo, los espermatozoides pasan a continuación al conducto deferente. Este conducto lleva a los espermatozoides desde el epidídimo hacia la uretra. La ampolla del conducto deferente está muy desarrollada en caballos, toros y perros, pero no aparece en verracos y gatos.

Cordón espermático

El cordón espermático es una estructura par, que se extiende entre la cavidad abdominal y los testículos. Cada cordón espermático está compuesto de una vaina de tejido conectivo que rodea al conducto deferente, nervios, vasos sanguíneos (plexo pampiniforme y arteria testicular) y vasos linfáticos que nutren al testículo.

TEMPERATURA DEL TESTÍCULO

La arteria testicular pasa por el canal inguinal, llega al cordón espermático hasta alcanzar el testículo. A partir de ahí, se enrolla, sobre todo en especies en las que los testículos se mantienen relativamente libres bajo vientre, como ocurre en bovinos y ovinos. La arteria enrollada está en contacto directo con una elaborada red de pequeñas venas. Este contacto permite el intercambio de calor contracorriente desde la sangre arterial (38-39 °C) hasta la sangre venosa de retorno de los testículos, que es más fría (aproximadamente 33 °C). Esta transferencia de calor mantiene la temperatura del tejido testicular, que es unos 4-6 °C más baja que el interior del cuerpo; en cerdos y otras especies en las que sus testículos son menos pendulantes, la diferencia de temperatura es menor.

La producción de sudor, a consecuencia de las numerosas glándulas sudoríparas en la piel del escroto, también contribuye al mantenimiento de temperaturas relativamente bajas en los testículos. El sudor se evapora y el escroto se enfría. Cuando la temperatura escrotal es elevada, el hipotálamo envía una señal a las glándulas sudoríparas escrotales. En ambientes fríos, los testículos son retraídos hacia la pared abdominal; mientras que si la temperatura ambiente es alta, estos son expandidos hacia el exterior del cuerpo. La musculatura lisa en la dermis del escroto es la que principalmente regula la distancia de los testículos hacia la pared abdominal. El músculo cremaster cubre el cordón espermático y envuelve al testículo. Su función es elevar y bajar los testículos a fin de regular la temperatura de los mismos y promover la espermatogénesis. La contracción también puede ocurrir durante la excitación, pudiendo evitar lesiones en los testículos durante las relaciones sexuales.

En mamíferos con testículos en un escroto externo, las temperaturas elevadas impiden el desarrollo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de espermatozoides móviles y disminuyen su capacidad de fertilizar. Sin embargo, en especies con testículos internos, como los mamíferos marinos, los elefantes y los pájaros, se producen espermatozoides funcionales a la misma temperatura que en el interior del cuerpo.

GLÁNDULAS SEXUALES ACCESORIAS

Las glándulas accesorias, localizadas en torno a la uretra pelviana masculina, incluyen las glándulas vesiculares, la próstata y las glándulas bulbouretrales (de Cowper). Su función es segregar sustancias que favorezcan el transporte y nutrición de los espermatozoides, así como los antígenos de esperma-revestimiento, una vez depositados en el aparato reproductor femenino.

El aspecto y desarrollo de estas estructuras varía entre especies (figura 64.2). A diferencia de los mamíferos, las aves como el pollo y el pavo no tiene glándulas sexuales accesorias, sino que las células secretoras en el epitelio de la *rete testis*, conductos eferentes, epidídimo, vasos deferentes y uretra agregan productos al semen.

La testosterona es la encargada de controlar el desarrollo y el buen funcionamiento de estas glándulas, aunque, a veces, se necesita que los estrógenos actúen de forma sinérgica. Para que la testosterona sea fisiológicamente activa en las glándulas debe convertirse en dihidrotestosterona, pero solo en algunas especies.

Glándulas vesiculares

Son dos y tienen un volumen mayor que las demás. Secretan un líquido blanco o amarillento que corresponde a un porcentaje importante del volumen total de la eyaculación (toros y verracos). Estas glándulas son diferentes según la especie: en los rumiantes son compactas y lobuladas; en el porcino son muy grandes, lo que explica que el volumen de la eyaculación sea superior al de otras especies domésticas (entre 100 y 250 ml, frente a 1-2 ml del morueco o 7-8 ml del toro); en el garañón son grandes sacos glandulares de forma piriforme, y en el caballo son de superficie lisa y huecas. El perro y el gato carecen de estas glándulas.

El semen del caballo y del verraco poseen mucho volumen, baja concentración de espermatozoides y bajos niveles de azúcares glucolizables. Esta característica es lo que les hace particularmente sensibles a los agentes oxidantes. Por eso, las glándulas vesiculares producen ergoteína, que protege a los espermatozoides de los efectos tóxicos de los agentes oxidantes.

Próstata

Es una glándula única y lobulada. Tiene dos lóbulos laterales y un istmo que los conecta y rodea a la uretra. Existe en todos los animales. Su función es aumentar el volumen del semen añadiendo un líquido poco denso, lechoso y de carácter alcalino. Está compuesto por ión citrato, ión fosfato de calcio, una enzima de coagulación y una profibrinolisina. El carácter alcalino del líquido prostático es importante para el éxito de la fecundación del óvulo.

Glándulas de Cowper o bulbouretrales

Son dos y su secreción es filante y mucosa. La secreción de estas glándulas da al semen un aspecto gelatinoso ya que producen mucina, una sustancia viscosa que en el caso del verraco provoca la formación de unos gránulos que evitan el reflujo del semen hacia el exterior del cuello uterino de la hembra. Suelen ser de pequeño tamaño, a excepción del verraco.

PENE

El aparato genital externo lo compone el pene y el escroto. El pene es el órgano copulador, cuya función es introducir el esperma en el aparato reproductor femenino.

El pene tiene tres partes principales: base, cuerpo y cabeza o glande.

La forma del pene varía entre especies. Los perros y gatos tienen hueso peneano. Este hueso facilita la entrada en la vagina sin erección total. La erección se lleva a cabo por dos mecanismos. Los cuerpos cavernosos del pene aumentan de tamaño al llenarse de sangre por la expansión de las arteriolas, mientras que las vénulas se contraen. Después, los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso se contraen para comprimir la vena dorsal del pene contra el arco isquial.

Con excepción del perro, todas las demás especies requieren la erección del pene para poder penetrar la vagina. En el caso del verraco, el glande tiene forma de sacacorchos.

El glande del pene del gato tiene espinas cornificadas que funcionan para estimular la respuesta ovulatoria de la hembra.

El cuerpo del pene en los rumiantes y cerdos tiene forma de S, flexura sigmoidea (figura 64.2),

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

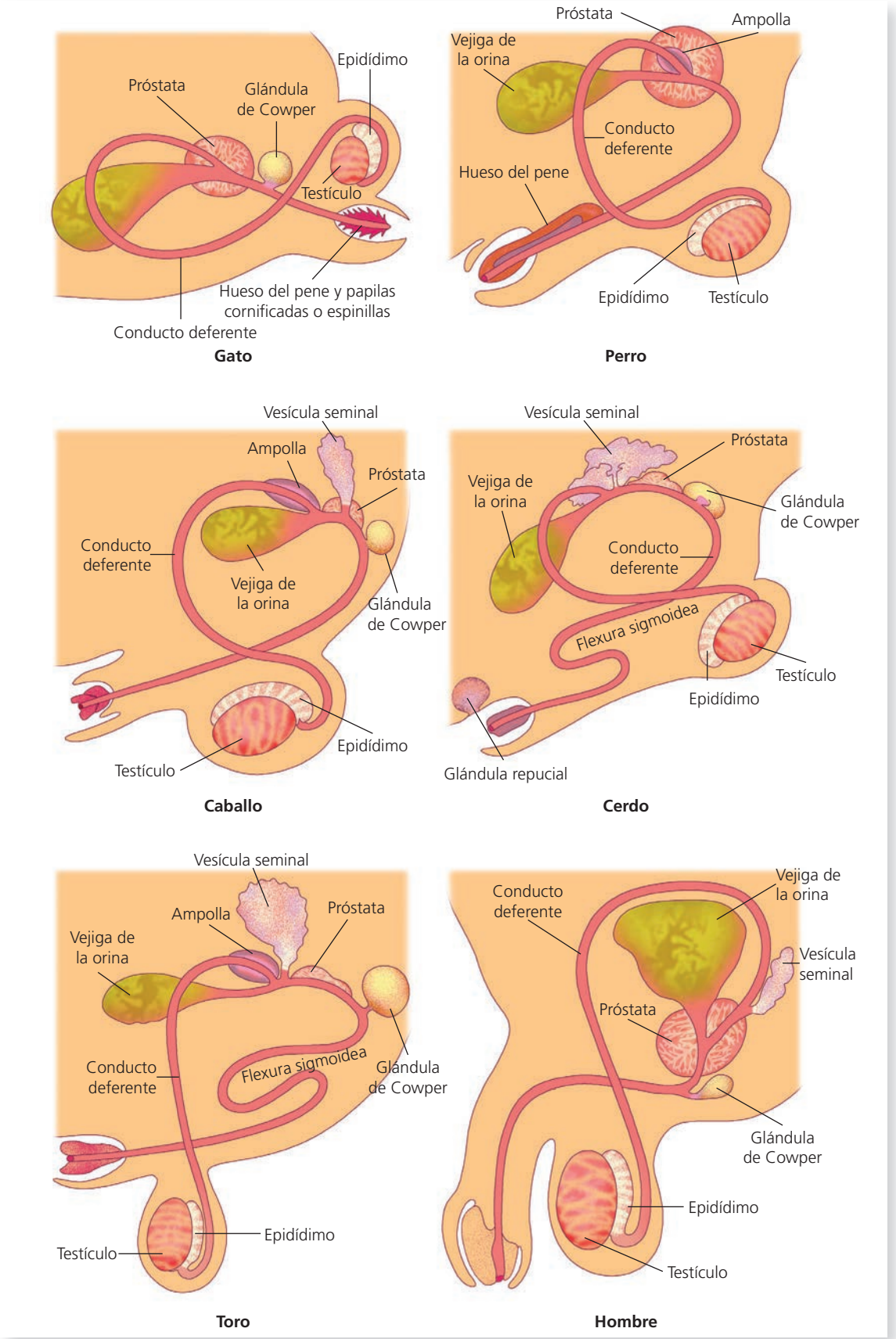


Figura 64.2 Sistemas reproductores de distintas especies, incluido el hombre.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que se encuentra dentro la cavidad abdominal del animal. El pene de estas especies es fibroelástico, es decir, que se dilata ligeramente durante la erección. La protrusión del pene se realiza sobre todo por el estiramiento de la flexura sigmoidea debido a la relajación del músculo retractor del pene.

El pene del caballo es simple, muy vascularizado, con gran cantidad de tejido cavernoso y poco tejido conectivo, lo que permite que el miembro adquiera un gran tamaño y diámetro durante la erección. Carece de curvatura sigmoidea. La cabeza del pene, el glande, tiene tejido eréctil que aumenta de tamaño y estira su piel durante la erección. Esta piel tiene gran cantidad de terminaciones nerviosas. Las señales que envían los nervios sensoriales desde el glande inician la eyaculación durante la cópula.

FUNCIÓN EXOCRINA DEL TESTÍCULO O ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis es el proceso por el cual las células epiteliales germinales llamadas espermatogonias se transforman en espermatozoides. Se produce en los túbulos seminíferos (figura 64.3), los cuales están compuestos por gran cantidad de espermatogonias. El estudio de un corte transversal permite apreciar que cada túbulo seminífero está compuesto por una capa única de células de Sertoli (también llamadas sustentaculares). Entre ellas pueden verse espermatogonias en diversos estadios de la espermatogénesis, desde espermatogonia en la periferia hasta espermátide en la luz tubular. La espermatogénesis está respaldada y regulada por las células de Sertoli. Cada túbulo seminífero está rodeado de una lámina basal que separa las células de Sertoli del tejido conectivo que llena los espacios entre los túbulos. Las funciones de estas células son de soporte, nutrición y protección de las células germinativas. Secretan: 1) inhibina que inhibe la secreción de FSH; 2) sustancias que nutren a los espermatozoides en vías de desarrollo; 3) el líquido que ocupa la luz de los túbulos seminíferos; 4) proteína ABP (*androgen binding protein*), que se une a la testosterona (andrógeno).

Las células de Leydig (también conocidas como intersticiales) se encuentran en el tejido conectivo y son células productoras de testosterona.

La producción espermática, tanto en las especies domésticas como en el hombre, comienza en la pubertad. Después de tener una época de máximo desarrollo, decae hasta la senectud. El proceso de la espermatogénesis es el periodo de tiempo necesario para la diferenciación de espermatogonias en espermatozoides.

Etapas de la espermatogénesis

Los primeros elementos precursores de las células reproductoras son los gonocitos primordiales, los cuales colonizan los esbozos gonádicos para dar lugar a las *espermatogonias* en la gónada masculina.

La espermatogénesis se divide en dos fases: la espermatocitogénesis y la espermiogénesis o espermatohistogénesis.

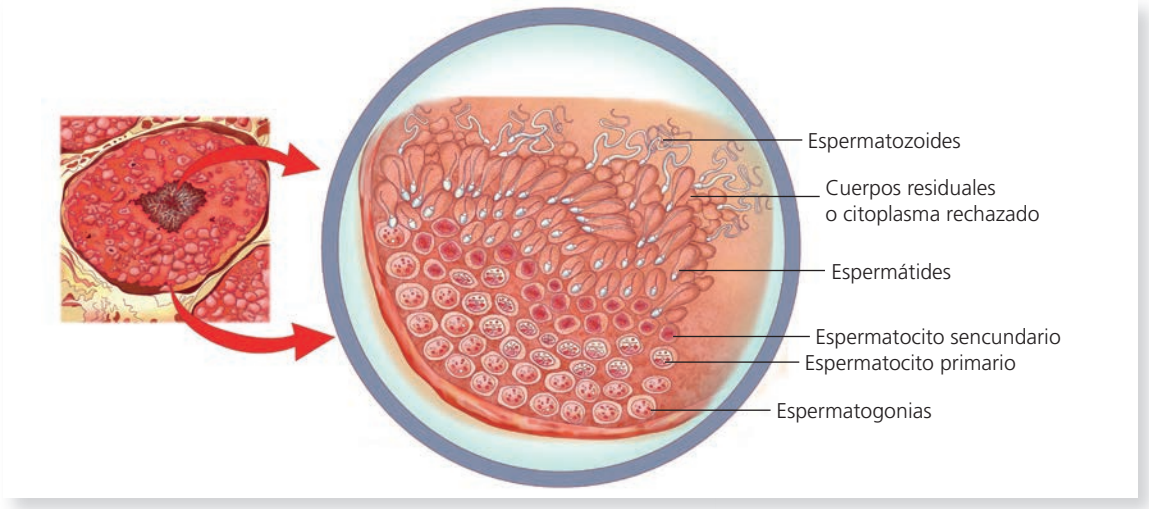


Figura 64.3 Espermatogénesis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La espermatocitogénesis

En esta fase hay que distinguir tres periodos: multiplicación, crecimiento y maduración.

1. Multiplicación (figura 64.4)

La espermatogonia, por mitosis, origina dos espermatogonias: A1 = activa y A2 = latente. La espermatogonia sufrirá normalmente cuatro divisiones mitóticas (tres en el hombre y cinco en la rata): 2 espermatonias intermedias

- 4 espermatonias B1
- 8 espermatonias B2
- 16 espermatocitos I

La espermatogonia A2 repetirá una división idéntica a la A1 cuando entre en funcionamiento.

2. Crecimiento

Los espermatocitos I (que culminan en la fase mitósica) acumulan reservas energéticas y entran en la primera profase de meiosis, donde quedan detenidos en su desarrollo por un periodo de tiempo variable.

3. Maduración

Constituye la fase de meiosis en la cual se reduce el número de cromosomas a la mitad para formar células haploides y se constituye el espermatocito II. Se necesitará una división adicional porque los cromosomas se duplican (replican). Tras la segunda división de la meiosis, las células se llaman *espermátidas.*

Espermiogénesis o espermatocitohistogénesis

Es el proceso de transformación de la espermátida (n) a espermatozoide. Se divide en:

1) Formación del acrosoma: el aparato de Golgi aporta el material, que crece y se coloca como un sombrero, envolviendo parcialmente la parte superior de la cabeza. Contiene gran cantidad de glicoproteínas y enzimas útiles para la fertilización.

2) Condensación del núcleo: mientras el acrosoma crece, el núcleo de la espermátida se mantiene esférico, migrando hacia la periferia cunado la cabeza está totalmente formada.

3) Desarrollo del flagelo: a partir de uno de los centriolos adyacentes al complejo de Golgi, se forma un filamento compuesto por un círculo exterior de 11 pares de microtúbulos que rodean a un par central único. Estos 11 filamentos dobles están unidos por un sistema radial conocido como "brazos de dietina" que facilitan los movimientos ciliares. Los filamentos están rodeados por mitocondrias en la parte proximal, formando la pieza intermedia.

4) Eliminación del citoplasma.

El espermatozoide queda constituido por: cabeza (que incluye el núcleo en forma de pera, con una cubierta acrosomal), cuello (que incluye la base del flagelo), pieza intermedia (compuesta por centriolo proximal, centriolo distal y mitocondrias), pieza principal y segmento terminal (figura 64.5).

El fenómeno de la espermatogénesis en los mamíferos tiene lugar en ciclos de duración determinada que se desarrollan en los segmentos del túbulo seminífero situados irregularmente en el espacio que comprende toda la longitud del citado túbulo.

El rendimiento espermatogénico del tejido testicular es extraordinariamente alto, por lo que, en los mamíferos, en un gramo de ese tejido se produce diariamente de 10 a 15 millones de espermatozoides, según la especie animal.

En la espermatogénesis, que tiene una duración de varias semanas, variando ligeramente según la especie, no se produce el total de los espermatozoides porque un cierto número de ellos no llega a alcanzar el estadio final.

Ciclo del epitelio seminífero

Durante la espermatogénesis aparecen asociadas ciertos tipos de células específicas, desde la membrana basal del túbulo seminífero hasta la luz del mismo. Estas asociaciones celulares específicas reciben el nombre de etapas en el ciclo del epitelio seminífero, lo cual incluye una serie de cambios que tiene lugar en una localización específica de túbulo.

En un corte transversal de un túbulo seminífero se observa que el corte lineal no es siempre el mismo y, además, que existen asociaciones celulares yuxtapuestas (figura 64.6). Aunque el ciclo del epitelio seminífero está compuesto por diversos estadios, en cada especie animal tiene una duración determinada: 16 días en el hombre, 14 días en el toro, 13 días en el caballo, 12 días en la rata, 10 días en el morueco y 8 días en el verraco.

El ciclo espermatogénico consta de varios ciclos del epitelio seminífero, y debe repetirse cuatro veces desde que se da la primera división sincronizada de una espermatogonia hasta que se libera el espermatozoide derivado de ella.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

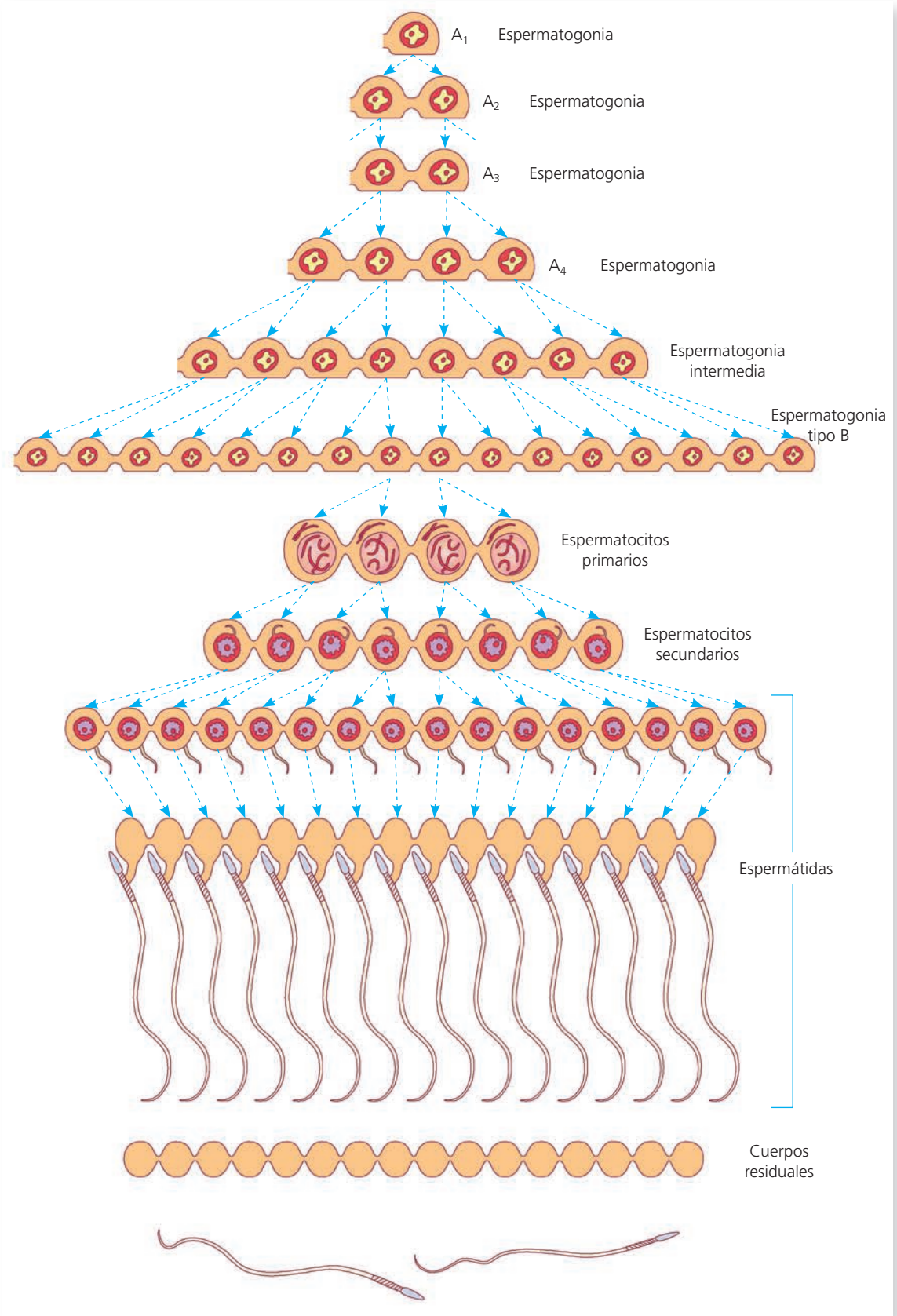


Figura 64.4 Espermatocitogénesis: división desde espermatogonia tipo A hasta espermatozoide.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

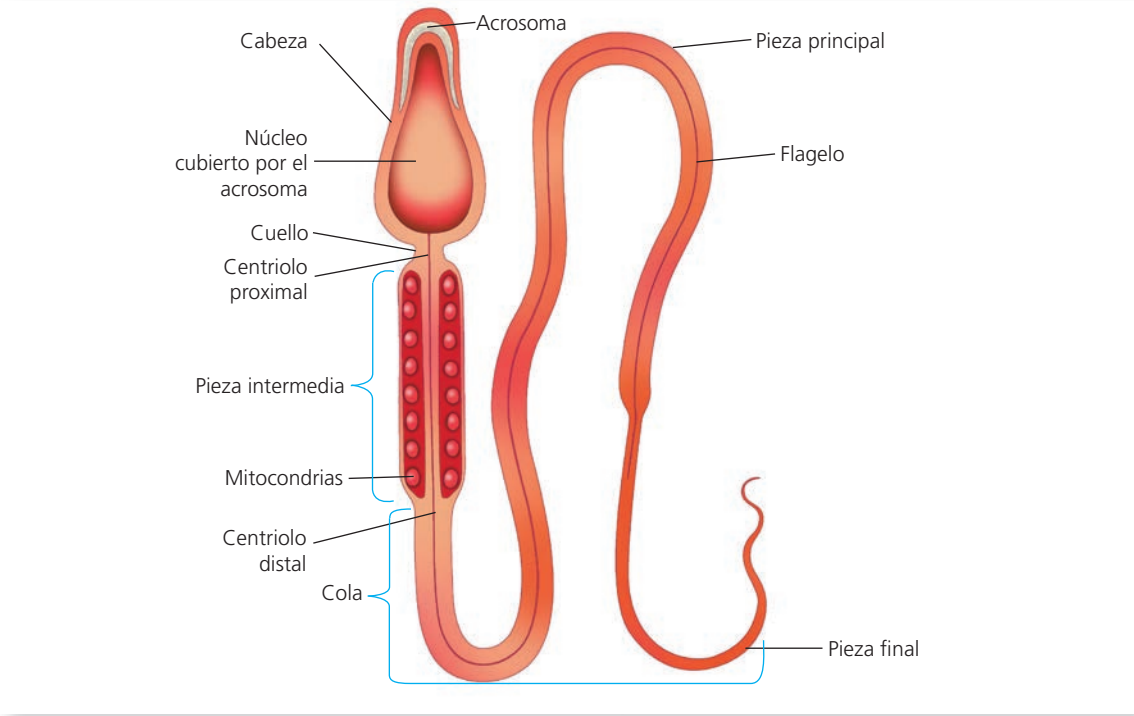


Figura 64.5 Partes del espermatozoide.

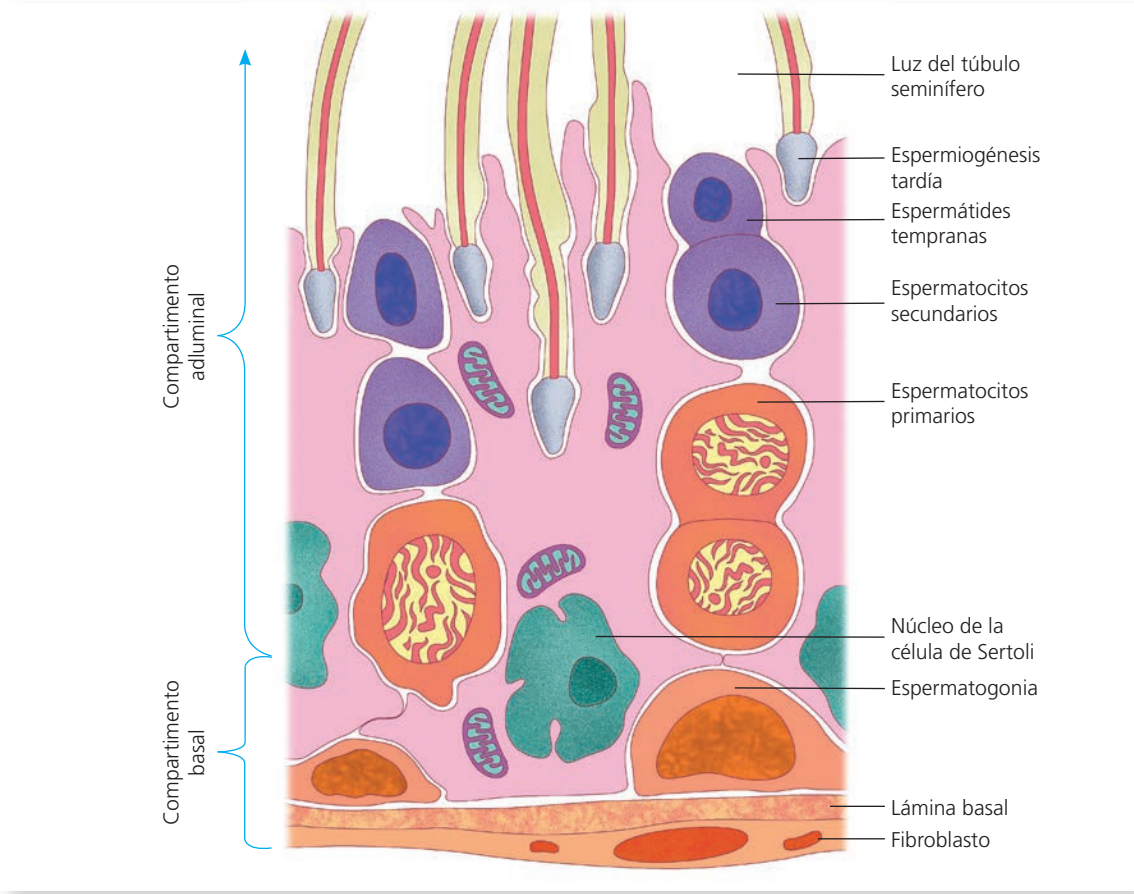


Figura 64.6 Epitelio seminífero. Ciclo espermatogénico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Por ejemplo, el ciclo del epitelio seminífero del toro dura 14 días:

- La proliferación mitósica requiere 14 días.
- La división meiósica requiere 28 días.
- La espermiogénesis requiere 22-23 días.

Total de días requeridos para espermatogénesis 64

64/14 = 4,68 ciclos del epitelio seminífero en el toro

La espermatogénesis es un fenómeno de duración constante: 64-65 días en el toro; 74 días en el hombre; 58 en el caballo; 51 en la rata; 49 días en el morueco; 38 días en el verraco, etc.

Onda espermatogénica

La onda espermatogénica describe las relaciones espaciales entre las secciones transversales del túbulo, mientras que el ciclo espermatogénico describe las relaciones temporales.

Los túbulos seminíferos tienen de 100-300 µ de diámetro y de 1-3 cm de longitud. Cada lobulillo contiene dos o tres túbulos con gran número de anastomosis entre sí. Cada testículo puede tener de 400 a 500 tubos que, multiplicados por su longitud, da lugar a un extraordinario desarrollo tubulillar. Este fenómeno es el que explica la continua actividad espermatogénica del testículo, ya que mientras unas superficies descansan, otras zonas dan origen a la formación de gametos.

La longitud media de una onda es constante: tendría 7,86 mm en el toro, con una producción diaria de 11,49±0,64 $x10^9$ espermatozoides, mientras que en el morueco el testículo produciría 2,6 x 10^9 espermatozoides.

CONTROL HORMONAL DE LA ESPERMATOGÉNESIS

El control de la espermatogénesis depende de las gonadotropinas y la testosterona.

El hipotálamo libera GnRH (en pulsos separados alrededor de cada 1,5 horas) y la adenohipófisis secreta FSH y LH. Las células de Leydig y de Sertoli de los testículos facilitan el control hormonal directo de la espermatogénesis. La LH actúa sobre las células de Leydig, uniéndose a sus receptores de membrana celular y estimulándolas para que produzcan y secreten testosterona.

La testosterona liberada a la circulación general afecta a la función de las células de Sertoli y ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo, lo que mantiene una secreción relativamente reducida y constante de FSH y LH.

La FSH actúa sobre las células de Sertoli. La FSH y la testosterona actúan de forma conjunta sobre las células de Sertoli para inducir la secreción de sustancias paracrinas que originan la liberación de espermatogonias y la diferenciación en espermatozoides.

Aunque lo general es que la función testicular sea constante en casi todas las especies, en algunas es variable. Por ejemplo, los testículos del hámster siberiano experimentan una regresión cuando los días se acortan y la espermatogénesis se interrumpe hasta que los estímulos fotoperiódicos determinen de nuevo una secreción suficiente de GnRH y gonadotropinas.

Los niveles constantes de hormonas en la mayoría de los machos mamíferos permiten la producción incesante de espermatozoides. Estos, como ya se ha mencionado anteriormente, se forman en los túbulos seminíferos.

FUNCIÓN ENDOCRINA

La función endocrina consiste en la producción de andrógenos (esteroides testiculares) en las células de Leydig. El andrógeno predominante es la testosterona, aunque existen otros como la dihidrotestosterona y la androstenodiona.

Los testículos de la mayoría de los mamíferos contienen cantidades apreciables de testosterona ya desde la vida intrauterina. Los testículos del feto de caballo alcanzan su tamaño máximo cuando el feto tiene solo 50 cm de largo y los testículos del cordero tiene más cantidad de testosterona y androstenodiona a los noventa días de vida fetal que en el momento del nacimiento o incluso antes de la pubertad. Asimismo, la concentración de testosterona sanguínea en terneros es más alta entre los 3-7 meses de vida fetal que a los 9 meses.

La testosterona se segrega de forma episódica y por difusión se transporta desde las células de Leydig al líquido tubular, a la sangre y a la linfa. Esta hormona actúa sobre muchos órganos efectores, con lo que las respuestas obtenidas afectan a muchos cambios fisiológicos, como pueden ser levantar su pata el perro para miccionar, agresividad del macho en contraste con la sumisión de la hembra o las exóticas plumas del pavo real macho. Otra respuesta importante es el tamaño y forma del macho; por ejemplo, dentro de la misma raza, el tamaño y peso del toro es el doble que el de la hembra.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Acciones de los andrógenos

Las acciones de esta hormona son muy variadas, ya que sus receptores están presentes en todos los órganos, aunque son activos a partir de la madurez sexual.

1) Acciones de los andrógenos sobre los órganos reproductores:
- **a)** Estimulan el crecimiento y función de los órganos genitales externos y órganos genitales accesorios, incluyendo el pene, el escroto, la próstata y las glándulas vesiculares.
- **b)** Son responsables de los caracteres sexuales secundarios, de especial importancia en la atracción sexual.
- **c)** Facilitan la libido y aumentan la potencia sexual en el macho.
- **d)** La intervención de la LH/FSH y de la testosterona son necesarias para que se produzca la función espermatogénica normal.

2) Acciones de los andrógenos sobre los órganos no reproductores:
- **a)** Efecto anabólico proteico y miotrófico al incrementar la síntesis de la proteína y disminuir la velocidad de descomposición de los aminoácidos, lo que lleva a un incremento de la masa muscular, una redistribución de la grasa y un retraso del cierre epifisario.
- **b)** Estimula o suprime la producción de proteínas órgano específicas en tejidos como el riñón, hígado o glándulas salivares.
- **c)** Influye sobre el equilibrio de electrolitos y agua.
- **d)** Favorece la retención del nitrógeno y el desarrollo muscular en el animal joven y adulto.
- **e)** Interviene sobre la hipertrofia de la laringe y el engrosamiento de las cuerdas vocales.
- **f)** Influye sobre el crecimiento óseo y la retención de calcio.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera, S. "Aparato genital masculino". En: García Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria*. 1995, 1ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, págs. 827-839.
- Bernabé, A.; Navarro, J.A.; Pallarés, F.J. "Aparato Reproductor del Macho. Citología e Histología Veterinaria". Tema 31. *Open Courseware*. 2012. Universidad de Murcia.
- Caravaca, F.P.; Castel, J.M.; Guzmán, J.L.; Delgado, M.; Mena, Y.; Alcalde, M.J. y González, P. *Bases de la Producción Animal*. 2003. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla; Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Huelva.
- Dyce, K.M. *Anatomía Veterinaria.* 4ª ed., 2012. Manual Moderno.
- Hill, R.W.; Wyse, G.A.; Anderson, M. *Fisiología Animal*. 2006. Médica Pananamericana. Buenos Aires, págs. 511-515.
- Klein, B.G. *Cunningham. Fisiología Veterinaria.* 5ª ed., 2013. Editorial Elservier.
- Mac E. Hadley. *Endocrinología*. 4º ed., 1997. Practice Hall. Madrid.
- McDonald, L.E. *Endocrinología Veterinaria y Reprod*ucción. 4ª ed. 1991. Ed. Interamericana.
- Noakes, D.; Parkinson T. y England, G. *Veterinary Reproduction and Obstetrics.* 9ª edición, 2009. Editorial Saunders.
- Ross, M. y Pawlina, W. *Histología. Texto y Atlas en Color con Biología Celular y Molecular*. 5ª ed. 2008. Ed. Panamericana.
- Sjaastad, Ø.V.; Sand, O. y Hove, K. *Physiology of Domestic Animals*. 2ª ed., 2010. Scandinavian Veterinary Press. Oslo. pág. 804.
- Vivo, R. *Fisiología de la Reproducción.* 2017. Ed. Don Folio. Córdoba.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 65

Bases fisiológicas de la reproducción en la hembra

Angelina Chiappe Barbará

Contenidos:

- **Relación entre el fotoperiodo y los ciclos reproductivos.**
- **Diferenciación sexual y pubertad: factores que afectan a la pubertad.**
- **Anatomía funcional del aparato reproductor en las hembras.**
- **Particularidades de la oogénesis y desarrollo folicular.**
- **Regulación endocrina del ciclo estral: ovulación por acción de la LH, dinámica folicular, formación del cuerpo lúteo por acción de la LH, luteólisis, esteroidogénesis folicular, acciones generales de las hormonas sexuales.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La reproducción es el proceso fisiológico por el cual las diferentes especies se perpetúan en el tiempo, las poblaciones se desarrollan y crecen. El estudio de la fisiología reproductiva tiene para el futuro médico veterinario un doble objetivo: por una parte, el conocimiento que atañe a la propagación y conservación de las distintas especies domésticas y, por otra, un interés zootécnico y productivo.

La forma más primaria de reproducción está representada por el mecanismo de la mitosis, mientras que la reproducción sexuada es característica de especies más evolucionadas como aves y mamíferos. Esta última requiere de un mecanismo más complejo, que tiene como objetivo la unión de las gametas femenina y masculina, células haploides, proporcionando de este modo las bases para la variabilidad genética.

En los mamíferos en general, se conocen dos tipos de ciclos reproductivos, **menstrual y estral.** Ambos hacen referencia a los acontecimientos fisiológicos que se producen en el tracto reproductor, como consecuencia de las variaciones en los niveles hormonales a intervalos de tiempos cíclicos y regulares.

El **ciclo menstrual** de los humanos y los primates del Viejo Mundo está caracterizado por la salida espontánea de sangre. Como ya veremos, tras la luteólisis del cuerpo lúteo los niveles de progesterona descienden provocando el espasmo de las arterias espiraladas; este proceso finaliza con la necrosis del endometrio, que se manifiesta con la menstruación. Los ciclos duran de 3 a 5 semanas, el día 0 es en el que comienza la menstruación y la ovulación se produce en la mitad del ciclo.

El **ciclo estral** se presenta en el resto de los mamíferos y está caracterizado por la aparición del estro o periodo de receptividad sexual. En algunas especies, por ejemplo la perra, se presentan pequeñas pérdidas de sangre durante el estro, pero su significado no es el mismo que el de la menstruación, ya que, en este caso, corresponde a la fase estrogénica del ciclo.

La diferencia más característica entre el ciclo estral y el menstrual es que, en este último, existe una total separación entre la fase folicular y la luteal, de forma que no existe crecimiento folicular hasta que no se produce la regresión total del cuerpo lúteo. En el ciclo estral, en cambio, existen "ondas foliculares" durante la fase luteal, de manera que en coincidencia con la luteólisis, existe un folículo listo para ser ovulado en el siguiente estro. Este es el motivo por el cual los ciclos estrales suelen ser más cortos que los menstruales.

A modo general, a los eventos que ocurren a lo largo del ciclo estral se los ha dividido en 5 fases, aunque algunas especies pueden presentar cambios en esta estructura, que serán detallados en el capítulo particular más adelante:

- **Proestro:** ocurre entre la regresión del cuerpo lúteo del ciclo anterior y la aparición del estro.
- **Estro:** es la fase de receptividad sexual.
- **Metaestro:** en él se produce el desarrollo del cuerpo lúteo.
- **Diestro:** comienza 4 días después de la ovulación, es el momento de mayor actividad del cuerpo lúteo maduro y termina con la luteólisis.
- **Anestro:** es la fase de inactividad ovárica.

Las hembras de las especies domésticas, como la vaca y la cerda, pueden presentar ciclos continuos durante todo el año; en estos casos se dice que las hembras son poliéstricas anuales. En otros casos, como en la oveja, gata y yegua, presentan ciclos en determinada época del año, dependiendo de las horas luz; en estos casos se dice que son hembras poliéstricas estacionales. Por otro lado, la perra presenta uno o dos ciclos al año sin estacionalidad; en este caso se dice que es monoéstrica o diéstrica anual. Mucho se ha escrito sobre la interpretación de las causas fisiológicas de la periodicidad de la etapa reproductiva en las distintas especies, pero aún quedan algunos aspectos oscuros.

RELACIÓN ENTRE EL FOTOPERIODO Y LOS CÍCLOS REPRODUCTIVOS

Ya en la antigüedad se tenía en cuenta la influencia de las estaciones del año sobre el comportamiento reproductivo de todas las especies, incluido el hombre. Aparentemente, la sincronización fisiológica de los ciclos sexuales en relación con la luminosidad ambiental se habría establecido en etapas tempranas de la evolución y perdurado en el tiempo, ya que los tipos celulares que llevan a cabo la fotorrecepción no visual, independientemente de donde se encuentren, ya sea en la retina, en la glándula pineal o en el diencéfalo, muestran una característica primitiva común en la evolución del sistema nervioso central, la de estar cerca del ventrículo y contactar con el líquido cefalorraquídeo. El hecho de contactar con el líquido cefalorraquídeo es considerado una característica neuronal primitiva. Por eso, estas células han sido clasificadas como protoneuronas.

La regulación de este sistema de fotorrecepción, que varía a lo largo del año según la duración del

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

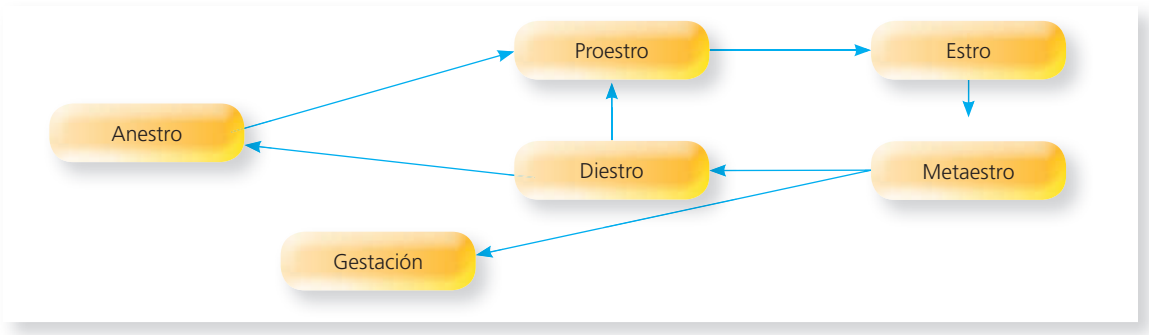


Figura 65.1 Ciclo estral con variantes.

fotoperiodo, está basada en la información lumínica que llega desde la retina y va a la glándula pineal y a determinadas zonas del diencéfalo en los vertebrados no mamíferos.

En la retina se encuentran células que realizan una fotorrecepción no visual, y vía el haz retino-hipotalámico (HRH) informan al hipotálamo y al núcleo supraquiasmático, considerado el marcapasos de los ritmos circadianos, que controla y sincroniza los ritmos diarios neuroendocrinos mediante la información luminosa. Al segmento del día correspondiente a las horas de luz se le define como ***fotofase*** y al de oscuridad ***escotofase***.

La glándula pineal es considerada como la estructura neuroendocrina central en el proceso de la estacionalidad reproductiva. Fue descripta por Herófilo de Alejandría en el siglo III a.C.; posteriormente, Descartes, en el siglo XVII, la consideró como el sitio de expresión del alma, y después perdió protagonismo hasta que una serie de experimentos inequívocos en el hámster siberiano, llevados a cabo por el fisiólogo estadounidense Russel Reiter, en la década del 70, indicaron su función central en los ciclos reproductivos. Esta glándula, en vertebrados no mamíferos, contiene células directamente fotorreceptoras llamadas pinealocitos, que son parecidas a los conos de la retina, pero con una capacidad adicional de secretar una hormona a la sangre llamada melatonina, en función de la luminosidad ambiental. En cambio, en mamíferos, los pinealocitos han perdido su capacidad fotorreceptora pero siguen secretando melatonina, aunque en este caso la información de la luminosidad accede por una vía indirecta desde la retina. La melatonina y otros índoles pineales se liberan hacia la circulación general en consonancia con las horas de oscuridad y actúan primariamente en el sistema nervioso central, particularmente a nivel del núcleo supraquiasmático, y participa como señal moduladora en la liberación de hormonas hipotalámicas, hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona inhibidora de gonadotropinas (GnIH), y neurotransmisores liberados por interneuronas que modulan la liberación de las mencionadas hormonas, gamma-amino-butírico (GABA), glutamato, Kisspeptina, serotonina y otros péptidos.

Este sistema regulatorio de los ciclos reproductivos tiene como objeto la adaptación del aparato reproductor, según el periodo que dura la gestación, para minimizar el efecto negativo del clima adverso en el momento del nacimiento de las crías. Y difiere en las distintas especies de mamíferos presentando fotoperíodo positivo o negativo, aunque, en algunos casos, al adaptarse la especie a climas más benignos, puede perderse esta estacionalidad. Así, por ejemplo, la yegua tiene su estación reproductiva en primavera-verano, al igual que los felinos y las aves, en coincidencia con bajos niveles de melatonina por disminución de la escotofase. A la inversa ocurre en la oveja y las cabras, que ciclan en otoño-invierno con altos niveles de esta hormona por aumento de la escotofase. Otra diferencia notable entre estas dos especies es que en la oveja la secreción de la GnRH debe ser pulsátil, ya que si la administramos en forma continua se inhiben los ciclos, a diferencia de la yegua, en la cual la administración continua solo produce un alargamiento del ciclo. Por otra parte, la oveja tiene un marcado tono dopaminérgico que actúa inhibiendo la GnRH en los días largos, y en los días cortos con aumento de la escotofase y aumento de melatonina, esta inhibe la dopamina permitiendo la liberación de GnRH.

En la figura 65.2 se representa la regulación hipotalámica diferencial en estas especies.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y PUBERTAD

Como hemos mencionado, la base del proceso reproductor radica en la unión de la gameta femenina y masculina. La diferenciación sexual normal

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

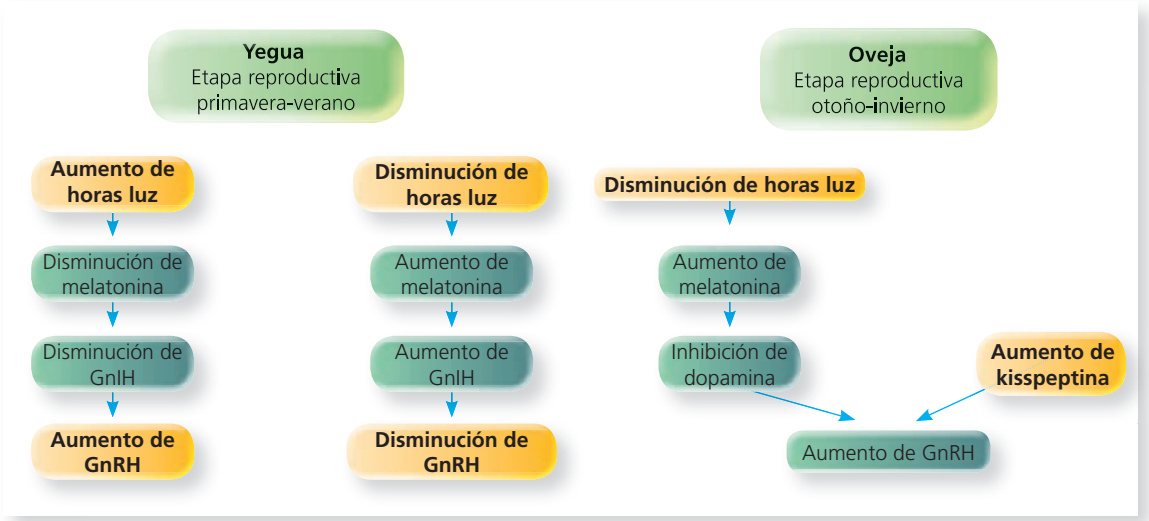


Figura 65.2 Fotoperiodo en los animales domésticos.

en los mamíferos se realiza durante el desarrollo embrionario, y consta de las siguientes fases: **a)** la diferenciación cromosómica, **b)** la gonadal en el primer tercio de la gestación, **c)** posteriormente, se define el sexo somático o genital e hipotalámico en el segundo tercio de la gestación, guiado por la actividad gonadal y **d)** finalmente, el sexo hipotalámico queda reconfirmado durante la pubertad, presentando diferencias entre los dos sexos en cuanto a su actividad hipotalámica en relación con la hipófisis y las gónadas. Esta actividad es cíclica en las hembras y no cíclica en los machos.

Los mecanismos de retroalimentación o *feedback* del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal comienzan a actuar en la vida fetal; en la misma ya está presente la secreción pulsátil de gonadotrofinas por estímulo de la GnRH. Esos mecanismos, si bien se mantienen en el período neonatal, declinan en cuanto a su actividad en las etapas previas a la pubertad, regulándose a baja intensidad, y finalmente rebrotan en la pubertad. Aunque, si dichos mecanismos son activados, por ejemplo, con la Kisspeptina, péptido estimulante de GnRH, son capaces de alcanzar pleno funcionamiento. Es decir, los mecanismos de control hipotalámico-hipofisario-gonadal adquiridos en la vida fetal se mantienen latentes y se activan en la pubertad. Por otra parte, a lo largo de la vida y de las fases o etapas reproductivas hay variaciones en la sensibilidad de este *feedback* negativo de estrógenos y testosterona sobre el hipotálamo, que está principalmente bajo el control del sistema nervioso central y de neurotransmisores, siendo muy sensible a los estados de estrés y estados anímicos.

Desde el punto de vista práctico, un animal ha alcanzado la pubertad cuando es capaz de liberar gametos y de manifestar secuencias completas de comportamiento sexual. El preanuncio de la pubertad es la manifestación de los caracteres sexuales secundarios que, si bien son variables según la especie, presentan denominadores comunes relacionados con el aumento de testosterona y estrógenos sobre el aspecto muscular, óseo, desarrollo de mamas, tonos audibles de mugidos o voz y otros. El pasaje de la fase prepuberal a la pubertad es un proceso paulatino, si bien en el caso de algunas especies presenta un evento repentino, como la menstruación, que es el que marca el inicio de la fase de reproducción activa de la hembra.

El patrón prepuberal del eje se caracteriza por la secreción mínima de GnRH y de gonadotrofinas hipofisarias, proporcionalmente con predominio de la FSH (hormona folículo estimulante). Al comienzo de la pubertad y en respuesta a GnRH aumentan los niveles basales de FSH y, especialmente, los de LH (hormona luteinizante). El patrón puberal se caracteriza por niveles más elevados de gonadotrofinas y, en diferente proporción que en la fase pre púber, con más LH. La relación LH/FSH, basal o inducida por GnRH, es útil para identificar el comienzo de la pubertad, ya que es diferente en el período prepuberal, en el que predomina la FSH y es < 1, que en el período puberal, en el que predomina la LH y es > 1.

Para que se inicie la pubertad en las hembras, es necesario que se den dos requisitos:

1. La disminución gradual en la sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa, provocada por las bajas concentraciones de estrógenos. De esta forma, el hipotálamo comienza

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a secretar GnRH, que a su vez estimula la liberación de FSH y LH, permitiendo así a los folículos sobrepasar la fase folículo preantral y transformarse en folículo antral.

2. La capacidad del hipotálamo para responder a la retroalimentación positiva originada por las concentraciones crecientes de estrógenos sintetizados en los folículos antrales. Este efecto positivo de los estrógenos estimula la secreción del pico de LH, indispensable en todas las especies para desencadenar la ovulación y luteinización folicular y, consecuentemente, este pico regula la actividad ovárica cíclica. La retroalimentación positiva se establece gradualmente durante el periodo transicional de la pubertad.

Los mecanismos que inician y controlan la secreción hipotalámica de GnRH no se conocen completamente, pero parecen reflejar un balance entre neurotransmisores estimuladores e inhibidores; acetilcolina, catecolaminas, glutamato, GABA, kisspeptina, péptidos, prostaglandinas, serotonina y otros. Al acercarnos a la pubertad en todas las especies, disminuye la secreción de GABA, principal neurotransmisor del sistema nervioso central (SNC) encargado de inhibir los pulsos de GnRH, y aumenta simultáneamente el glutamato aminoácido estimulante que aumenta los pulsos de liberación de GnRH, ayudados por otros factores como la kisspeptina. La kisspeptina parece ser necesaria para la secreción pulsátil de GnRH. La astroglía, los péptidos anorexígenos y orexígenos y otros factores autócrinos y parácrinos parecen jugar también un papel en este proceso. La pubertad se inicia por la reactivación de la secreción pulsátil de GnRH, producida por el estímulo de las redes neuronales y gliales sobre las neuronas productoras de GnRH. Estas redes están bajo el control de una cascada de genes, a su vez influidos por factores periféricos y ambientales.

En algunas especies, la primera ovulación de la pubertad se produce durante un estro silencioso, llamado así porque la hembra no manifiesta el comportamiento sintomático de estro. Para que el periodo de estro transcurra con manifestación externa de estro, es necesario que las hormonas esteroides aparezcan en la sangre circulante siguiendo una secuencia determinada: aumento de progesterona, disminución de progesterona, aumento de estradiol. Así, la progesterona secretada por el cuerpo lúteo del ciclo anterior, estimula los centros del SNC relacionados con la conducta, para que posteriormente los mismos respondan al incremento sostenido de estradiol. Al no haberse producido antes un cuerpo lúteo, por tratarse del primer estro de la pubertad, la hembra no expresa comportamiento sexual hasta el segundo ciclo estral.

Factores que afectan a la pubertad

La edad a la que se presenta la pubertad en las distintas especies domésticas y salvajes puede variar por la influencia de diversos factores, como son el estado de nutrición del animal, la estación reproductiva, el clima, las horas luz, el estrés o la presencia del macho.

El estado de nutrición del animal puede acelerar o retrasar la pubertad, porque esta aparece cuando el animal ha alcanzado un crecimiento y peso corporal determinado.

El clima también puede afectar a la aparición de la pubertad. Generalmente, los animales que

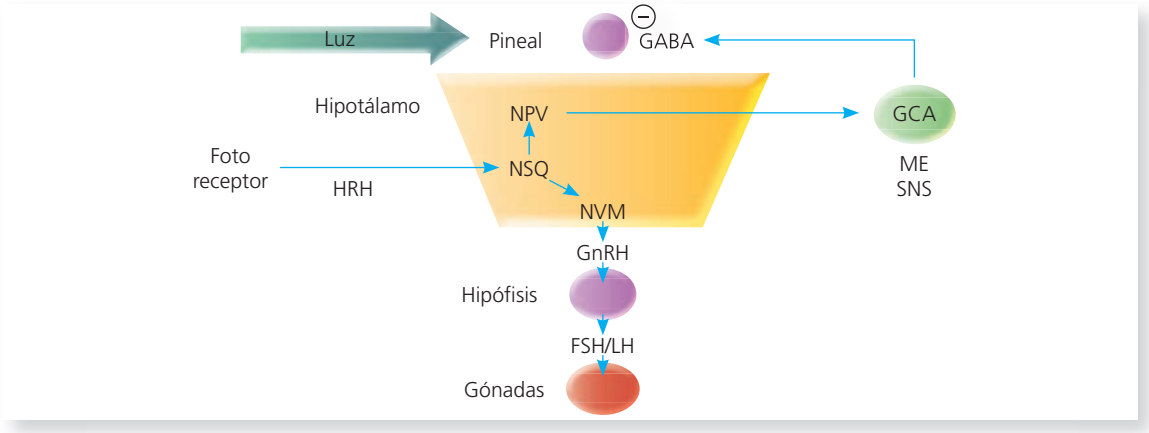


Figura 65.3 Fotoperiodo en los animales domésticos. HRH: haz retiniano-hipotalámico; NSQ: núcleo supraquiasmático; NPV: núcleo paraventricular; GCA: ganglio cervical anterior, NVM: núcleo ventromedial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

habitan cerca del Ecuador alcanzan antes la pubertad que aquellos que están expuestos a condiciones climáticas adversas.

La edad a la que aparece la pubertad está directamente relacionada con la estación del año en las especies con reproducción estacional, de forma que si la edad normal de la pubertad no coincide con la estación reproductora, puede transcurrir un año completo para que se inicie. Por el contrario, si al llegar la estación el eje hipotálamo-hipófisis-ovario ha madurado suficientemente, la pubertad se adelanta respecto de la edad promedio para esta especie. Por lo tanto, la edad a la que aparece la pubertad en las hembras con reproducción estacional va a depender de la época de su nacimiento. Es decir, la estacionalidad de los nacimientos tiene una relevante importancia en la producción.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL APARATO REPRODUCTOR EN LAS HEMBRAS

El aparato reproductor femenino, como recordamos de anatomía, presenta algunas variaciones en las diferentes especies pero, en todas ellas, se encuentran las siguientes estructuras anatómicas: gónadas (ovarios), aparato genital interno o tubular (oviductos o trompas de Falopio, útero, cuello uterino o cérvix y vagina) y genitales externos (vulva y clítoris) (figura 65.4).

Los ovarios, al igual que los testículos, cumplen una doble función: gametogénica y esteroidogénica. Esta doble función es complementaria, ya que para que se pueda llevar a cabo la gametogénesis es necesaria la presencia y participación de las hormonas esteroides. La forma y tamaño de los ovarios varían dependiendo de la especie animal, así como de la fase del ciclo estral. Sin embargo, presentan algunas características comunes, dependiendo de que la hembra pertenezca a una especie politoca (multípara) o monotoca (unípara). En el primer caso, al desarrollar varios folículos y cuerpos lúteos a la vez, el ovario presenta un aspecto de racimo de uvas, como es el caso de la cerda, perra y gata; en estas, los numerosos folículos que se desarrollan ocultan el tejido ovárico subyacente. En las hembras monotocas el ovario presenta una forma ovoide (vaca y oveja), excepto en la yegua, en la cual la presencia de fosa de ovulación obliga al ovario a adoptar una forma arriñonada.

Los oviductos o trompas de Falopio son conductos musculares replegados que se extienden

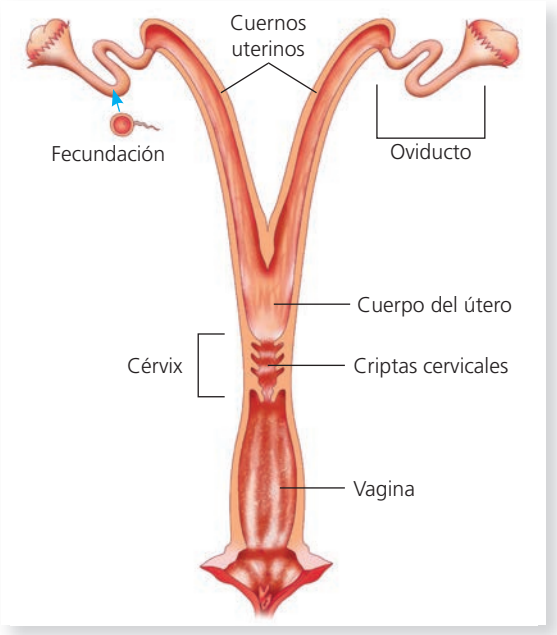
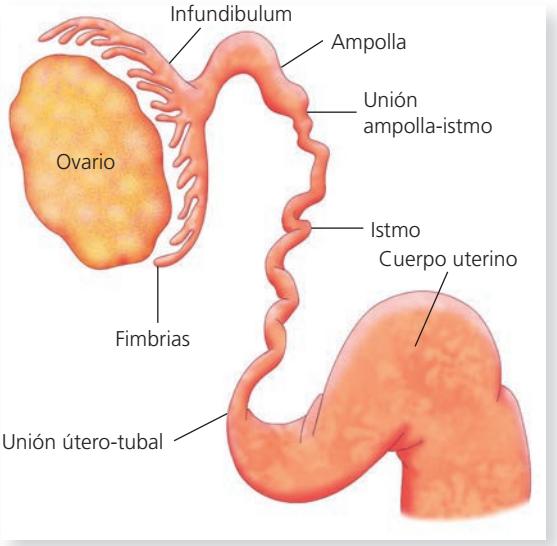


Figura 65.4 Esquema general del aparato reproductor de las hembras en los animales domésticos.



Figara 65.5 El oviducto o trompa de Falopio.

desde los ovarios hasta el útero. En el oviducto (figura 65.5) se pueden considerar cuatro regiones:

1) El infundibulum o pabellón de las trompas, formado en su extremo ovárico por unas digitaciones, fimbrias, que le dan un aspecto de embudo y que permiten la recogida del ovocito en la ovulación (ovicaptación). Una de las fimbrias adquiere especial desarrollo formando el ligamento

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tubo-ovárico, que mantiene el ovario unido a los oviductos próxima al hilio ovárico. En el momento de la ovulación, la elevada concentración de estrógenos origina la congestión vascular facilitando el proceso de ampliación, aproximación y adaptación al ovario para recoger el ovocito.

2) La ampolla tubárica, o cuerpo de las trompas, es la región de mayor longitud del oviducto. Su pared es delgada y el lumen presenta pliegues mucosos ampliamente ramificados. La transición entre la ampolla y el istmo se conoce con el nombre de unión ampolla-istmo, cuya importancia fisiológica deriva de ser considerada la región donde tiene lugar la fecundación. Así, poco antes y después de la ovulación, las ondas de actividad muscular y ciliar en la ampolla e istmo parecen diferir en su dirección y progresión, y el resultado es el transporte de los gametos masculinos y femeninos en direcciones opuestas hasta el lugar de la fecundación.

3) El istmo, cuya pared es de mayor grosor y su luz menor que la ampolla, debido a que la capa muscular crece progresivamente desde el extremo ovárico al extremo uterino. Es en esta región donde el embrión experimenta una retención transitoria hasta que alcanza el estadio de mórula o blastocito, ya que el transporte acelerado del embrión puede dar lugar a un fallo en su posterior implantación en el útero.

4) La unión útero-tubárica constituye la porción del oviducto que se continúa con el útero. La disposición de su mucosa le permite actuar a modo de válvula, controlando su abertura para permitir el paso de los espermatozoides hacia el oviducto durante la cópula, y controlando el paso del embrión hacia el útero en el momento óptimo para poder continuar su desarrollo en él.

La lámina epitelial de revestimiento del oviducto es simple y columnar, con abundantes células ciliadas y secretoras que producen un fluido oviductal rico en iones de lactato, piruvato, sodio y calcio, entre otros componentes. Su actividad secretora obedece a los cambios cíclicos de las hormonas esteroides, siendo esta mayor inmediatamente antes de la ovulación, coincidiendo con las máximas concentraciones de estrógenos. El fluido oviductal provee las condiciones necesarias para: a) mantener los requerimientos energéticos del ovocito recién ovulado, b) favorecer la capacitación espermática, c) favorecer la fecundación y d) atender a las necesidades metabólicas de las primeras fases del desarrollo embrionario.

El útero de los animales domésticos consta de cuernos uterinos, cuerpo y cérvix (figura 65.4). El tamaño y la forma varían en las distintas especies por tratarse de una adaptación anatómica para el número de fetos que tiene que alojar. Las paredes del útero, como recordamos de histología, están formadas por una membrana serosa externa, una capa intermedia de músculo liso (miometrio) y una capa mucosa interna (endometrio). Durante cada ciclo estral, el endometrio y miometrio sufren cambios cíclicos, similares a los que se producen durante la gestación. Estos cambios comprenden variaciones en el riego sanguíneo, excitabilidad miometrial y desarrollo de las glándulas endometriales.

El cérvix o cuello uterino es una estructura en forma de esfínter y con una pared muscular gruesa que le permite contraerse o relajarse durante el estro, para permitir el paso del semen en dirección al útero o la expulsión del feto durante el parto. Está formado por unos repliegues prominentes (criptas cervicales), cubiertos por un epitelio columnar ciliado así como por células secretoras que originan el moco cervical. La calidad y viscosidad de esta secreción varía dependiendo del predominio de estrógenos o progesterona durante el ciclo estral.

El revestimiento epitelial de la vagina sufre también cambios cíclicos en concordancia con el perfil hormonal, variando de escamoso estratificado, bajo la influencia de los estrógenos, a cuboide de células planas, por la acción de la progesterona. El frotis vaginal, técnica similar a la del Papanicolaou utilizada en la mujer para detectar el cáncer de cérvix, se utiliza para determinar la fase del ciclo estral en la rata y la perra.

Los genitales externos están formados por los labios vulvares, muy desarrollados en los animales domésticos, apareciendo congestionados y edematosos durante el estro, y el clítoris, órgano del mismo origen embriológico que el pene, está también formado de tejido eréctil.

PARTICULARIDADES DE LA OOGÉNESIS Y EL DESARROLLO FOLICULAR

Durante los primeros estadios de la gestación de los embriones femeninos, las células germinales primordiales abandonan el saco vitelino para ir a poblar las crestas germinales de las que derivan los ovarios. Estas células se diferencian en oogonias por sucesivas divisiones mitóticas. Las oogonias, a su vez, se transforman en oocitos cuando inician el proceso de reducción del número de cromosomas, del estado diploide al haploide, mediante la primera división meiótica. Sin

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

embargo, este proceso se detiene en la profase de la meiosis (núcleo en diacinesis) por la influencia de un factor secretado por las propias células foliculares en desarrollo. Este factor recibe el nombre de factor inhibidor de la meiosis (OMI). En la mayoría de los animales domésticos, las oogonias y oocitos se desarrollan durante la primera mitad de la gestación, mientras que en la cerda, perra y gata la oogénesis se extiende hasta las primeras semanas después del nacimiento. En esta fase de inmovilización, los oocitos (oocitos primarios) se encuentran rodeados de una sola capa de células epiteliales (foliculares) formando los folículos primordiales (figura 65.6).

El número de oocitos formados durante el desarrollo fetal o neonatal, según la especie, constituye el número máximo disponible a lo largo de la vida reproductiva de cada individuo, y debemos recordar que, lamentablemente, la mayor parte de los folículos primordiales formados están destinados a sufrir una degeneración espontánea. Este proceso, conocido como atresia folicular, conduce a la disminución gradual de la reserva de oocitos, iniciándose antes del nacimiento y prolongándose hasta la senescencia sexual.

La meiosis, iniciada en el oocito primario, no se reanudará hasta que el folículo no alcance su desarrollo final inmediatamente antes de ser ovulado, un intervalo de tiempo que podrá alcanzar incluso hasta 50 años en el caso de la mujer.

En la reserva de folículos primordiales, algunos comienzan a crecer continuamente (reclutamiento de folículos) y aumenta de tamaño el oocito al mismo tiempo que las células foliculares, las cuales proliferan por división originando varias capas de células de la granulosa. Alrededor de estas células aparece la lámina basal, que se origina por secreción de las propias células de la granulosa. Asimismo, estas células comienzan a sintetizar una sustancia mucoide formada por mucopolisacáridos, originando una capa limitante que se sitúa por debajo de las células de la granulosa, rodeando la membrana celular del oocito. Esta capa recibe el nombre de zona pelúcida. Simultáneamente,

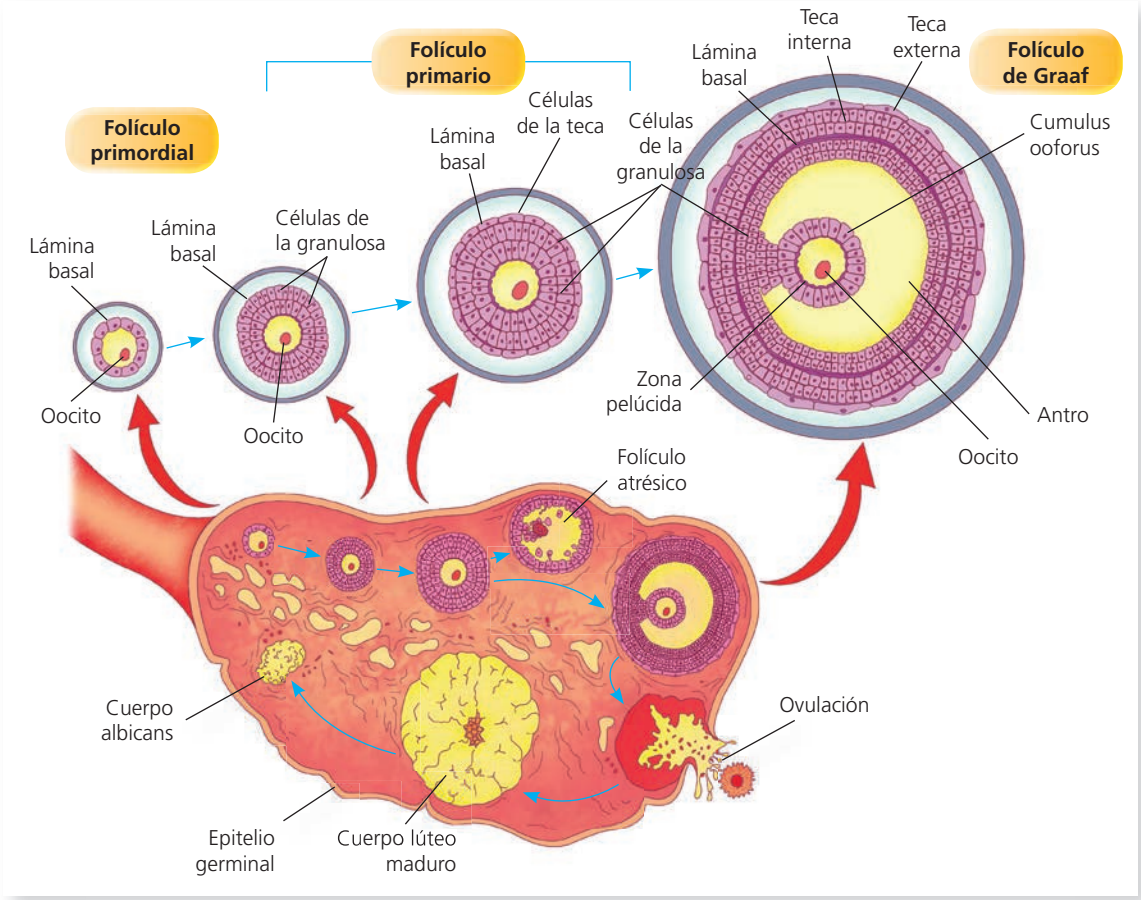


Figura 65.6 Representación esquemática de la estructura del ovario y las diferentes fases en el desarrollo del folículo, cuerpo lúteo/cuerpo albicans.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

las células de la granulosa comienzan a desarrollar procesos citoplasmáticos, que atraviesan la zona pelúcida formando zonas de contacto físico con la membrana plasmática del oocito. De esta forma, las células de la granulosa mantienen un contacto directo con el oocito para poder proporcionarle los nutrientes necesarios para su maduración (figura 65.6).

Coincidiendo con la proliferación de la capa de células de la granulosa, las células del estroma ovárico comienzan a organizarse alrededor de la lámina basal del folículo, originando las células precursoras de la teca. En esta fase de crecimiento, el folículo recibe el nombre de folículo primario o preantral, que constituye el máximo grado de desarrollo folicular en el ovario de las hembras prepúberes, degenerando todos ellos por atresia folicular. La evolución de los folículos desde la fase preantral a folículo antral constituye un proceso más lento que se inicia cuando el animal alcanza la pubertad. Esta condición es necesaria porque, en esta etapa de crecimiento folicular, participan las gonadotropinas hipofisarias, FSH y LH, así como las hormonas esteroides producidas por el folículo en respuesta a la secreción hipofisaria de estas gonadotropinas. Durante esta fase, las células de la capa de la granulosa proliferan aún más, aumentando el número de capas. Al mismo tiempo, las células precursoras de la teca aparecen completamente diferenciadas, formando dos capas concéntricas de células. La más interna, formada por células epiteloides, que serán transformadas en células cuboides secretoras de hormonas, recibe el nombre de teca interna. Rodeando la teca interna aparece la teca externa, formada por fibrocitos y células mioides con microfilamentos de actina *y* miosina. Ambas capas de la teca reciben una abundante vascularización, que se concentra fundamentalmente en la teca interna, además de vasos linfáticos y terminaciones nerviosas. Este hecho determina que tanto las células de la granulosa como el oocito reciban los nutrientes procedentes de la sangre por difusión a través de la lámina basal, como consecuencia del desarrollo de los procesos citoplasmáticos que permiten la comunicación de las células de la granulosa entre sí, así como entre estas y el oocito.

La formación del folículo antral se caracteriza por la aparición del líquido folicular, que a medida que se produce provoca la separación de las células de la granulosa entre sí, originando la aparición de cavidades. Estas cavidades se unen progresivamente hasta formar una cavidad única denominada antro. La composición del líquido folicular es compleja e incluye sustancias procedentes del plasma, así como sustancias sintetizadas en las células de la teca y de la granulosa. Esta diversa procedencia del líquido folicular origina la acumulación en el antro de sustancias como hormonas esteroides, gonadotropinas, proteínas plasmáticas, mucopolisacáridos, enzimas y otros factores fisiológicamente activos como el OMI.

El líquido folicular desempeña varias funciones, entre las cuales cabe destacar: a) acumular hormonas esteroides, principalmente estrógenos, cuya concentración puede determinar el destino del folículo; b) servir de vehículo para el transporte del oocito durante la ovulación; c) proporcionar factores que, junto con las secreciones del oviducto, promueven la capacitación espermática, la fertilización y el desarrollo inicial del embrión; d) preparar el folículo para la subsiguiente formación del cuerpo lúteo. Como consecuencia de la formación del antro, las células de la granulosa se desplazan hacia la pared del folículo, de forma que el oocito aparece en la situación excéntricamente y rodeado de una capa, de dos a tres células de grosor, de células de la granulosa, formando el *cumulus oophorus.* Coincidiendo con la formación del antro, los procesos citoplasmáticos, que se habían formado en las primeras fases de crecimiento folicular, aparecen ya completamente desarrollados formando las uniones en hendidura, a través de las cuales se establece una comunicación intercelular que permite la transmisión de señales entre las células contenidas dentro de la lámina basal. Este folículo antral maduro se conoce con el nombre de folículo de Graaf o preovulatorio (figura 65.6).

De todos los folículos primordiales, procedentes de la reserva, que inician el proceso de crecimiento durante cada ciclo ovárico, solo uno de ellos (en las hembras monotocas) se convierte en el folículo dominante destinado a la ovulación. Los folículos restantes se degeneran por atresia folicular bajo acción de las inhibinas A y B producidas por el folículo dominante, incluso los que han alcanzado la etapa de folículo antral. El oocito, en el interior del folículo, permanece aún detenido en la profase de la primera división meiótica por el efecto inhibidor del OMI. Menos en la perra y en algunas yeguas, la meiosis se reanuda pocas horas antes de producirse la ovulación bajo la influencia de la secreción preovulatoria de LH. El número de folículos destinados a la ovulación en cada ciclo ovárico es específico para la especie, dependiendo de si trata de una especie monotoca o politoca.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

REGULACIÓN ENDOCRINA DEL CICLO ESTRAL

En el proceso reproductivo, las gónadas cumplen un doble papel pues sintetizan gametas y hormonas esteroides sexuales. Las hormonas esteroides sexuales cumplen un rol fundamental sobre las funciones de todo el organismo en general y en particular en la regulación de la gametogénesis, en la función de los órganos reproductores y en la expresión de los caracteres sexuales secundarios. Tanto la gametogénesis como la secreción hormonal de las gónadas están bajo el control de la unidad hipotálamo-hipófisis mediado por la GnRH/GnIH y las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH.

Es de destacar que los mensajeros químicos que participan en el proceso reproductivo del macho y la hembra son similares. Solo hay diferencias en las concentraciones de los esteroides sexuales y en el patrón de secreción de las gonadotrofinas. La secreción de estas últimas es tónica en el macho, mientras que en las hembras es tónica y cíclica.

A diferencia de los machos, la reproducción en las hembras constituye un proceso cíclico que es inducido por la interacción hipotálamo-hipófisis-ovarios. El hipotálamo es el centro donde se integra y procesa la información procedente del sistema nervioso central por intermedio de neurotransmisores y péptidos opioides endógenos, del exterior (luz, estímulos olfatorios, temperatura ambiente) y del ovario mediante hormonas ováricas. El resultado de la integración de esta información múltiple es la regulación de la secreción de la GnRH.

La GnRH es sintetizada en núcleos de neuronas localizados en dos zonas del hipotálamo: la región arquata (núcleos arquato y ventromedial) y la región preóptica anterior (núcleos preóptico y supraquiasmático). Desde estas neuronas, la GnRH es transportada por los axones terminales a la eminencia media hipotalámica, para luego pasar a la circulación portal y ser liberada en la adenohipófisis. La GnRH se une a los receptores de las células gonadotropas hipofisarias regulando la secreción de gonadotrofinas.

La GnRH es secretada en forma pulsátil, habiéndose demostrado que la administración farmacológica en forma continua provoca la interrupción de las señales intercelulares para la síntesis y liberación de las gonadotrofinas en la mayoría de las especies, tanto en el macho como en la hembra, e incluso se utiliza este principio para el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, el equino, tanto el padrillo como las yeguas, resultan refractarios a la inhibición de la secreción de gonadotrofinas frente a la administración farmacológica continua de GnRH y solo se ha observado un aumento relativo del periodo interestreo al aplicarlo con fines reproductivos como inductores del ciclo.

Las zonas del hipotálamo que intervienen en la secreción pulsátil de la GnRH están reguladas por los esteroides ováricos y por neurotransmisores aminoacídicos, tales como el glutamato (GLU), la taurina (TAU) y el ácido g-aminobutírico (GABA), que también participan de la regulación de la secreción de gonadotrofinas.

Por otra parte, en la actualidad se han aislado otros dos neuropéptidos que, junto con los ya mencionados, colaboran en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal; estos son la hormona inhibidora de gonadotropinas (GnIH) y la *Kisspeptina.*

La GnIH es un péptido de 12aa, pertenece a una familia de péptidos que poseen a la arginina y fenilalanina como aminoácidos terminales, por lo que se los conoce como factores amidas (RFamide-related peptide RFRP)

El RFRP 3 fue aislado inicialmente en la codorniz, especie de estación reproductiva de días cortos, al igual que la oveja. Este neuropéptido se expresa fundamentalmente en el hipotálamo a nivel de los núcleos dorsomediano y paraventricular, como así también en el área mediobasal, y su actividad se encuentra interrelacionada con los péptidos orexígenos. Existen receptores para GnIH a nivel de los núcleos productores de GnRH, en la eminencia media y en los gonadotropos hipofisarios. En hipotálamo-hipófisis, el GnIH produce inhibición de la adenilciclasa, conduciendo a la disminución de la síntesis de FSH y de LH, lo que conlleva a una disminución de la síntesis de esteroides y freno en la maduración de las gametas.

En los reproductores estacionales de fotoperiodo positivo, durante el otoño-invierno el aumento de las horas de oscuridad y de melatonina produce la liberación de GnIH, inhibiendo de este modo los ciclos reproductivos. También aumentan la liberación de GnIH los glucocorticoides en el estrés crónico.

Por otra parte, la kisspeptina, denominada inicialmente como metastina, posee 54aa y pertenece también a los factores amidas. Se la puede aislar del núcleo Arcuato y de las áreas preópticas y paraventricular del hipotálamo y de la placenta. La kisspeptina actúa a nivel de su receptor, el GPR54, y por intermedio del DAG y el IP3 induce la liberación de GnRH e, indirectamente, la de FSH y LH en machos y en hembras. Por otra parte, la melatonina liberada por la glándula pineal inhibe las células kisspeptidérgicas con la consecuente disminución de la FSH y LH. Inversamente, la leptina tiene acción estimulante de estas mismas células, de este modo se justifica la importante interrelación entre

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

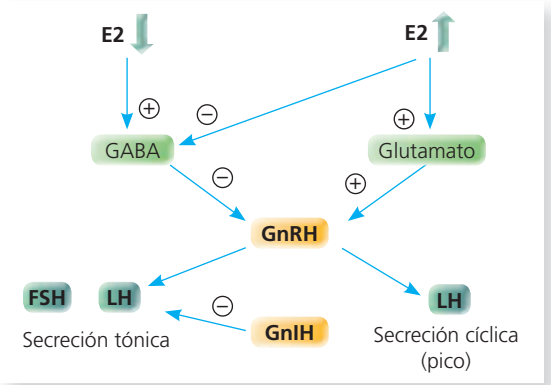


Figura 65.7 Regulación estrogénica del GnRH.

la reproducción y la nutrición que los veterinarios conocemos ya desde hace décadas.

Retomando la importancia del centro tónico y del centro cíclico en las hembras, es de remarcar que la estimulación del centro tónico por niveles bajos de estrógenos produce una menor frecuencia de liberación de GnRH. Este tipo de frecuencia determina la liberación de FSH por las células gonadotropas hipofisarias por sobre la liberación de LH, la que se secreta en este momento a niveles basales. En cambio, cuando el centro cíclico es estimulado por niveles elevados de estrógenos, la frecuencia de liberación de GnRH aumenta y determina la liberación de LH por sobre la de FSH, produciéndose el pico ovulatorio de LH.

Las gonadotropinas hipofisarias regulan la actividad ovárica. Las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH son dímeros proteicos con dos cadenas peptídicas glicosiladas, unidas en forma no covalente. La estructura tridimensional de cada subunidad es mantenida por puentes disulfuros. Si bien la unión de las gonadotrofinas a los receptores es por su porción proteica, las fracciones de hidratos de carbono son esenciales para la respuesta óptima de las células diana. Las formas deglucosidadas de LH o FSH se pueden unir a los receptores, pero no aumentan la actividad esteroidogénica y actúan como antagonistas de las hormonas intactas, ya que ocupan los receptores.

La FSH promueve el crecimiento folicular, y los folículos entonces comienzan a secretar estrógenos en niveles basales. De todos ellos solo uno logra madurar, lo que implica la expresión de receptores para LH. El folículo maduro dominante secreta elevados niveles de estrógenos, responsables del mecanismo de retroalimentación positivo sobre el centro cíclico e inhibina.

Los niveles de FSH también están regulados por la **inhibina A y B**, péptido secretado por el folículo dominante cuya principal función es la de inhibir la secreción de FSH, induciendo en la hipófisis una retroalimentación negativa, sin alterar la secreción de LH. Por lo tanto, las inhibinas A y B junto a los otros dos péptidos ováricos, activina y folistatina, regulan la actividad ovárica en concordancia con la FSH.

La FSH regula la producción de inhibina, la cual a su vez regula la secreción de FSH. Los niveles de inhibina suben en paralelo con el estradiol durante la fase preovulatoria folicular y detienen la acción de la FSH, permitiendo la emergencia del folículo más sensible a esta hormona, el cual prosigue su evolución a pesar de la disminución de la FSH.

Por otra parte, la **activina** es un péptido que se produce en el folículo inmaduro, en las células de la granulosa, como consecuencia de la acción de la FSH, y es secretada en el líquido folicular y en las venas ováricas. Presenta una estructura muy similar a la de la inhibina pero con acción opuesta, refuerza tanto la acción de la FSH como la de la LH. Favorece la unión de la FSH a las células de la granulosa, incrementando la aromatización de andrógenos. También estimula la secreción de inhibina.

La **folistatina** es una proteína que se encuentra expresada en varios tejidos, incluidas las células de la granulosa de los folículos ováricos en desarrollo. La misma coadyuva a la inhibina para frenar la acción de la FSH y, a su vez, se une a la activina con alta afinidad, neutralizando la mayoría de sus acciones biológicas, sobre todo en el folículo preovulatorio. En estudios más recientes, se ha demostrado que también puede unirse a distintos reguladores intraováricos de la foliculogénesis y de la ovulación, bloqueando sus actividades.

La concentración plasmática de folistatina no se modifica a lo largo del ciclo en ninguna de las especies estudiadas, por lo que no es un buen indicador de los cambios cíclicos en la actividad ovárica.

La mayor expresión folicular de la folistatina se observa en los folículos preovulatorios, excepto en ovejas, donde en este momento se encuentra la menor producción de la misma.

La proteína reguladora de folículos, que es secretada por las células de la granulosa y se reserva en el líquido folicular, inhibe la aromatización de andrógenos a estrógenos en el folículo, por lo tanto el mismo deja de secretar estrógenos necesarios para su crecimiento. Este mecanismo se relaciona con la atresia o regresión folicular.

Tras la ovulación, el folículo se reorganiza en forma de cuerpo hemorrágico, luego cuerpo albicans y, finalmente, cuerpo lúteo bajo la acción de la LH. Los niveles de estrógenos bajan y los de progesterona suben, originándose la retroalimentación negativa sobre el centro cíclico del hipotálamo, y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

entonces las gonadotrofinas vuelven a sus niveles basales.

El ciclo finaliza con la luteólisis, provocada por la $PGF_{2\alpha}$ secretada por el endometrio no gestante, los niveles de progesterona secretada bajan y se inicia un nuevo ciclo.

La relación de los niveles hormonales entre sí en cada fase del ciclo conlleva un comportamiento sexual característico de cada etapa. Es necesario un correcto funcionamiento de todo el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios para desarrollar un ciclo normal.

Ovulación por acción de la LH

Al final del crecimiento folicular, por retroalimentación positiva, el folículo dominante estimula la secreción del pico de LH, que generalmente se produce 24 horas antes de la ovulación. Esta gonadotrofina desencadena una serie de cambios bioquímicos y morfológicos que culminan con la maduración del oocito primario, la ruptura de la pared folicular y la consiguiente liberación del óvulo.

La duración del pico de LH es muy corta, de 12 a 24 horas, posiblemente porque el factor que induce su secreción, los estrógenos, disminuyen su concentración cuando el folículo responde a la LH. Respecto a la LH, es de destacar algunas particularidades diferenciales según la especie considerada. En el caso de la LH equina, esta posee la particularidad de tener una elevada concentración de ácido siálico en su estructura, por lo que su vida media plasmática resulta muy elevada comparada con la de otras especies. Cuando se inyecta LH equina en la rata, su desaparición del plasma es cuatro veces más prolongada que la LH humana y unas 18 veces más prolongada que la de la oveja. Esta es la razón por la cual el pico de LH en la yegua se detecta de 12 a 24 horas después de la ovulación, mientras que en otras especies se detecta horas antes o durante el proceso ovulatorio. Los procesos bioquímicos originados por la LH aumentan la síntesis de esteroides y de enzimas proteolíticas.

El aumento de la producción de líquido folicular conlleva al aumento de la presión intrafolicular, ocasionando el adelgazamiento y deterioro de la pared folicular llamado estigma. Las uniones que mantenían la comunicación entre las células de la granulosa y las células del *cumulus oophorus* se separan y se libera el oocito al líquido folicular del antro. Es en este momento cuando el oocito aislado de las células de la granulosa es capaz de reanudar la meiosis y dar origen al oocito secundario.

El activador del plasminógeno presente en el líquido folicular activa la plasmina y esta, a su vez, a la colagenasa; ambas son enzimas proteolíticas que contribuyen a la ruptura de la pared folicular.

El oocito secundario comienza la meiosis II, que se detiene en metafase II y es captado por las fimbrias del oviducto. Este oocito completará la segunda división meiótica cuando un espermatozoide penetre en la zona pelúcida.

Todos los oocitos, fertilizados o no, son transportados al útero dentro de los 3 a 6 días post ovulación.

La ovulación en todas las especies, incluida la mujer, se produce por un mecanismo multifactorial:

- Aumento de estrógenos y pico de LH.
- Incremento en la síntesis de proteasas.
- Aumento de la ciclooxigenasa, que produce contracción del músculo liso y secreción de sustancias vasoactivas que aumentan el volumen antral.
- Aumento de progesterona en el líquido antral y de receptores para la misma.

Tras la ovulación, el oocito fluye en el líquido folicular rodeado por la zona pelúcida y parte de la granulosa que forma la **corona radiada,** dando así comienzo a la fase luteal.

Dinámica folicular

La dinámica folicular durante el ciclo estral acontece en ondas de crecimiento folicular que se superponen entre ellas. En cada una de estas ondas se desarrolla un folículo dominante que detiene el crecimiento de los demás folículos y que, según el perfil hormonal imperante, según el día del ciclo estral, será el que ovulará finalmente. Las ondas foliculares, si bien se presentan en muchas especies, son bien evidentes en los bovinos.

La onda folicular incluye tres procesos:

1) **Reclutamiento**: de todos los folículos que se encuentran en el ovario, un grupo comienza a crecer bajo la acción de la FSH.
2) **Selección**: de ese grupo de folículos que comenzó a crecer, solo uno logra madurar adquiriendo receptores para LH.
3) **Dominancia**: el folículo seleccionado secreta estrógenos en mayor cantidad, originando el *feedback* positivo sobre la liberación de LH; además, secreta inhibina, que por retroalimentación negativa sobre la hipófisis disminuye la liberación de FSH. De esta manera, el resto de los folículos que habían comenzado a crecer no pueden seguir haciéndolo, ya que para ello necesitan FSH.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

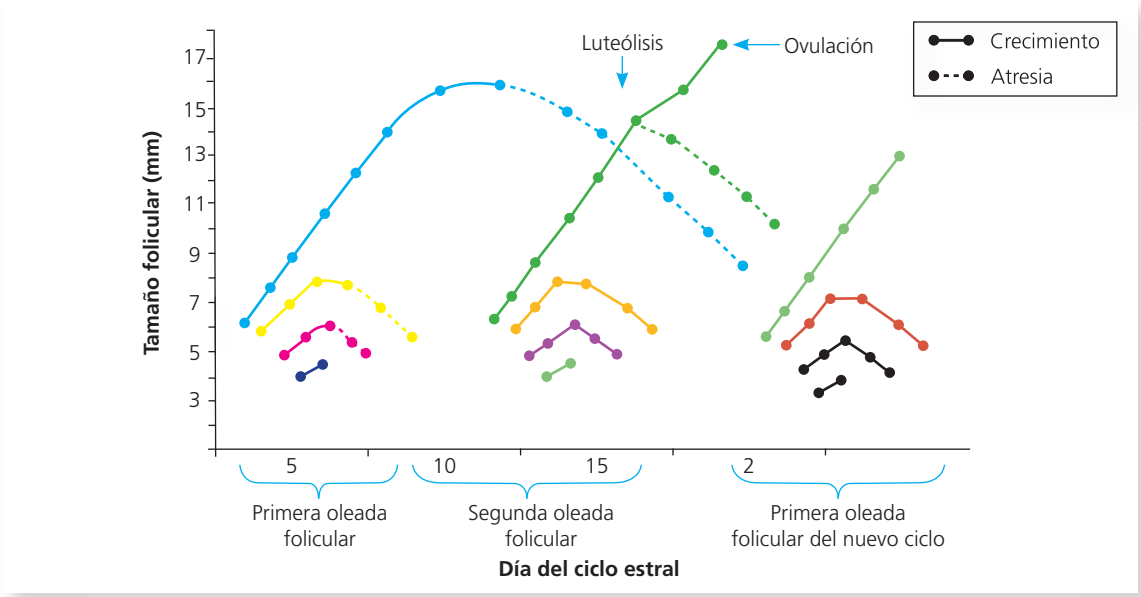


Figura 65.8 Dinámica folicular en el bovino.

Si bien hacemos una división en estos tres procesos, así como en todas las fases del ciclo estral, estos se dan de manera dinámica y los límites a los que hacemos referencia nunca son exactos.

Los folículos que alcanzan el máximo desarrollo, si se encuentran con altos niveles de progesterona, no ovulan.

En promedio, en cada ciclo se dan 2-3 ondas foliculares, una después de otra. En cuanto se organiza el cuerpo lúteo, ya comienza una onda folicular de forma simultánea. Dicha onda folicular llega a tener su folículo dominante listo para ovular, pero esto no se logra, ya que el cuerpo lúteo sigue siendo funcional, es decir, sigue secretando progesterona. Por lo tanto dicho folículo dominante involuciona y comienza una nueva onda folicular.

El folículo que ovula pertenece a la última onda folicular, que alcanza su maduración en el mismo momento que el cuerpo lúteo del ciclo anterior degenera por luteólisis. La ovulación se lleva a cabo cuando coinciden la maduración del folículo dominante y la disminución de los niveles de progesterona. Se aconseja tratar el tema de las ondas foliculares en el capítulo de bovinos.

Formación del cuerpo lúteo por acción de la LH

Inmediatamente después de haberse producido la ovulación, los elementos residuales del folículo se reorganizan para formar el cuerpo lúteo, cuya principal función es la secreción de progesterona.

La luteinización, o proceso mediante el cual las células de la granulosa pasan a secretar progesterona, se inicia con el pico preovulatorio de LH, acelerándose en el momento de la ovulación. Las células de la granulosa se hipertrofian y reservan material lipídico, al mismo tiempo que se produce un gran desarrollo de las mitocondrias. A su alrededor también aparecen las células de la teca.

La secreción preovulatoria de LH constituye el factor inductor de la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo. Posteriormente, el cuerpo lúteo se mantiene con niveles basales de LH.

El cuerpo lúteo comienza a secretar progesterona a las 24 horas de haberse producido la ovulación. Si el oocito ovulado es fecundado, el cuerpo lúteo se mantiene durante la gestación, a excepción del cuerpo lúteo primario en la gestación de la yegua que es reemplazado por los cuerpos lúteos secundarios o los accesorios. Cuando no se produce la gestación, el cuerpo lúteo actúa como un órgano endócrino temporal, degenerándose al final del ciclo estral.

Luteólisis

La luteólisis o regresión del cuerpo lúteo es importante porque permite comenzar un nuevo ciclo estral, ya que con un cuerpo lúteo funcional el folículo dominante es incapaz de ovular debido a los niveles elevados de progesterona.

La luteólisis ocurre bajo la acción de la prostaglandina F2α ($PGF_{2\alpha}$) secretada por el endometrio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Su síntesis y liberación se realiza de forma pulsátil, a intervalos de 6 horas, originando una inmediata disminución de los niveles de progesterona circulante. Si el intervalo de secreción supera las 12 horas, el cuerpo lúteo puede recuperarse y continuar secretando progesterona, impidiendo así la aparición de un nuevo ciclo estral.

La $PGF_{2\alpha}$ endometrial es drenada por la vena uterina pero, debido a la cercanía de esta con la arteria ovárica, la misma sale a favor de gradiente de concentración hacia esta arteria. Una vez en ella, es conducida directamente hacia el ovario, donde se encuentra el cuerpo lúteo a eliminar. Este mecanismo de contracorriente, que se encuentra en varias especies, es de gran utilidad debido a que si la $PGF_{2\alpha}$ saliera por la vena uterina, sería degradada al pasar por el pulmón, llegando así poca cantidad de la hormona activa al ovario.

La acción luteolítica de la $PGF_{2\alpha}$ solo es eficaz si el cuerpo lúteo tiene por lo menos cinco días de formación, ya que el mismo debe adquirir los receptores para esta hormona. Dichos receptores, al ser estimulados por la $PGF_{2\alpha}$, activan a la adenilciclasa, aumentando el AMPc que actúa como segundo mensajero e induce apoptosis de las células luteales. Se genera también el desacople de los receptores de LH. La $PGF_{2\alpha}$ produce además la constricción de los vasos que irrigan al cuerpo lúteo, provocando la isquemia del mismo. Como remanente del cuerpo lúteo queda un cuerpo avascular denominado *cuerpo albicans*, el cual es invadido por macrófagos y fibroblastos para formar una cicatriz de tejido conectivo.

En el caso de que la hembra haya quedado preñada, es necesario que el cuerpo lúteo se mantenga activo secretando progesterona. Es decir, el útero debe recibir una señal para inhibir la secreción de $PGF_{2\alpha}$, evitando la luteólisis que produciría aborto. Esta señal es originada por el embrión, que secreta un factor proteico llamado **trofoblastina**.

Esteroidogenesis folicular

Las principales hormonas esteroideas involucradas en la reproducción son los progestágenos (21C), los andrógenos (19C) y los estrógenos (18C). Este grupo de hormonas presenta vida media corta y viajan, en su mayor parte, unidas a proteínas plasmáticas.

El nombre de estrógenos refleja la función que desempeñan en las hembras de los animales domésticos, al inducirles un comportamiento manifiesto durante el estro. La biosíntesis de las hormonas esteroideas ováricas constituye un proceso de cooperación entre las células de la teca y de la granulosa, bajo el control sinérgico de la FSH y la LH. Desde el punto de vista fisiológico, los estrógenos, estradiol-17^, estrona y estriol constituyen los esteroides foliculares más importantes que se secretan durante la foliculogénesis. Estos compuestos se presentan en diferente proporción según la especie considerada.

Debemos destacar algunas particularidades respecto de los estrógenos conjugados que se presentan en forma abundante en la orina de las yeguas preñadas, los cuales han sido utilizados con fines comerciales desde la mitad del siglo XX en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas. Este preparado consiste en estrógenos conjugados (CEEs) y, más exactamente, estrógenos equinos esterificados con sales de sulfato de sodio.

La ruta metabólica de la producción esteroidogénica de estas hormonas comienza en las células de la teca, donde por estímulo de la LH se activa la enzima desmolasa, la cual convierte el colesterol en pregnenolona. Luego, este último compuesto se transforma en progesterona y esta en androstenediona.

Los andrógenos producidos en la teca difunden por la lámina basal hacia las células de la granulosa, allí tendrá lugar la conversión de androstenediona en 17β estradiol por la acción de la aromatasa, enzima que es estimulada por la FSH. De esta manera, el folículo en crecimiento sintetiza estrógenos.

Las células de la granulosa maduran previo a la ovulación y adquieren receptores para la LH, hecho que será importante para la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.

Luego de la ovulación, la granulosa y la teca se reorganizan para formar el cuerpo lúteo; en este momento, ambos tipos celulares tienen receptores para la LH, que estimula la producción de progesterona en ambas células e inhibe la secreción de estrógenos.

Acciones generales de las hormonas esteroideas sexuales

Estrógenos

Efectos sobre órganos reproductores:

- Participan en el desarrollo del tracto genital y de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad.
- Inducen la elongación de los oviductos con desarrollo del epitelio ciliado y aumento de la actividad secretora.
- Aumentan la vascularización de los órganos reproductores, provocando la congestión y ampliación de las fimbrias del oviducto, para favorecer el proceso de la ovicaptación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

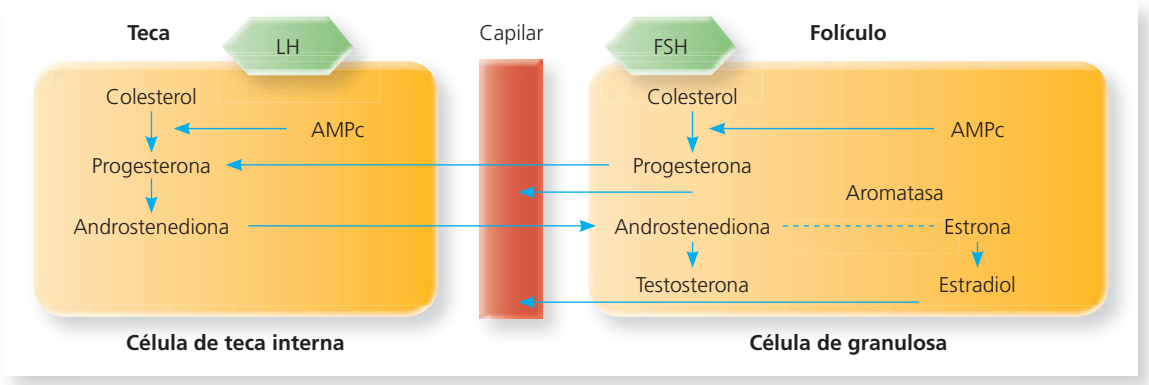


Figura 65.9 Síntesis de hormonas esteroides ováricas.

- Inducen la formación de edema de útero, vagina y vulva. Tiene efecto mitogénico sobre el epitelio que tapiza el tracto genital.
- Estimulan el desarrollo de los conductos de la glándula mamaria.
- Regulan la foliculogénesis colaborando con la FSH.
- Provocan el crecimiento y queratinización del epitelio vaginal durante el estro.
- Aumentan el contenido proteico y de polisacáridos de las secreciones endometriales.
- Incrementan el tono del miometrio, aumentando la actividad espontánea del músculo liso durante el estro y sensibilizándolo frente a la acción de la oxitocina y PGF2α, lo que favorece el transporte de los espermatozoides en el estro.

Efecto sobre otros órganos:

- Sobre el SNC estimulan la conducta sexual, pero se necesita la secuencia progesterona-estrógenos para la manifestación del estro conductual.
- Sobre los huesos, inhiben el crecimiento de los huesos largos, favoreciendo la osificación de las epífisis óseas; como consecuencia, cesa el crecimiento de los animales púberes e inhiben la resorción ósea. Esta acción corresponde tanto a machos como a hembras.
- Incrementan la síntesis de proteínas plasmáticas para unirse a hormonas esteroideas y disminuyen los niveles circulantes de colesterol también en los dos sexos.
- Estimulan la formación de angiotensinógeno y de aldosterona, aumentando la reabsorción de sodio en el riñón.
- Modifican la secreción de gonadotrofinas mediante la retroalimentación negativa y positiva sobre hipófisis.
- En rumiantes tienen efecto anabólico sobre las proteínas, incrementando la ganancia de peso y el crecimiento en ambos sexos.
- Estimulan la síntesis de óxido nítrico por las células endoteliales del miocardio.

Progesterona

Los efectos de la progesterona se evidencian en los tejidos previamente sensibilizados con estrógenos, por lo tanto ambas hormonas actúan sinérgicamente.

Efectos sobre órganos reproductores:

- Modifica el endometrio en su fase secretora.
- Aumenta la ramificación y secreción de las glándulas del endometrio.
- Mantiene la gestación, su ausencia origina el aborto.
- Provoca la descamación del epitelio vaginal.
- Inhibe la motilidad del endometrio.
- Regula la secreción de gonadotrofinas, ejerciendo un efecto inhibidor que potencia el efecto de los bajos niveles de estrógenos.

Efectos sobre otros órganos:

- Favorece el metabolismo general, aprovechando los nutrientes y estimulando el apetito durante la gestación.
- Aumenta la temperatura basal.
- Aumenta los niveles de colesterol y triglicéridos.
- Induce un aumento transitorio en la excreción de sodio por la orina, por su capacidad de contrarrestar la acción de la aldosterona.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Otras hormonas reproductivas

Relaxina

Es una hormona polipeptídica, secretada principalmente por el cuerpo lúteo durante la preñez, aunque también puede ser secretada por la placenta y útero. Sus funciones son facilitar el parto al soltar los ligamentos de la sínfisis pubiana, aumentando la acción de gelatinasas y colagenasas (MMP); dilatar el cuello uterino y vagina antes del parto; inhibir las contracciones uterinas previas al parto y acelerar el crecimiento de la glándula mamaria junto a los estrógenos. Aparentemente, tiene una importante función en el metabolismo del colágeno.

Oxitocina

Es un neuropéptido hipotalámico sintetizado en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular, siendo transportada a la neurohipófisis vía axónica para ser secretada a la sangre. Es la hormona de los lazos afectivos y parentales, se libera con la distensión del cérvix al parto y con la succión de la leche por estímulo del pezón. Actúa como hormona inductora del parto, facilita la recuperación uterina postparto regulando las contracciones uterinas y es facilitadora de la lactancia.

Prolactina

Es una hormona peptídica de estructura similar a la hormona de crecimiento y, como ya hemos visto en capítulos anteriores, es sintetizada en la adenohipófisis; su síntesis es regulada por el factor liberador hipotalámico de prolactina y su factor inhibidor, la dopamina. Estimula la producción de leche en las glándulas mamarias, así como la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo.

Gonadotropinas que se presentan durante la gestación en algunas especies

Gonadotropina coriónica equina (eCG) o gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG)

En la gestación de la yegua, originalmente la progesterona proviene del cuerpo lúteo primario de gestación. A partir de los 40 días de gestación, en las células trofoblásticas especializadas que conforman los cálices endometriales de la yegua gestante, comienza a producirse gonadotrofina coriónica equina (eCG), también conocida como gonadotropina sérica de yegua gestante (PMSG), la cual alcanza sus niveles máximos entre los 65 y 70 días y ejerce su acción hasta los 150 días. La eCG posee acción foliculoestimulante leve y luteinizante, y produce luteinización de folículos ovulatorios o anovulatorios en el ovario, formando cuerpos lúteos secundarios o accesorios respectivamente.

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

La hCG es una glicoproteína producida por el feto humano y posteriormente por la placenta. Aunque también se sintetiza en la hipófisis tanto de hombres como de mujeres, se obtiene de la orina de mujer embarazada y se utiliza en las técnicas reproductivas en animales por su efecto de LH.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexandra Roa, Q.L.; Clarke, I.J.; Smith, J.T. "Seasonal Variation in the Gonadotropin-Releasing Hormone Response to Kisspeptin in Sheep: Possible Kisspeptin Regulation of Kisspeptin receptor". *Neuroendocrinology,* 2012, 96:212-221.
- Berne, R.M.; Levy, M.N. *Principles of physiology.* 1990. Ed. CV Mosby, Co. Londres.
- Chiappe Barbará, A. *Principios de Fisiología reproductiva en los animales domésticos.* 2ª ed., 2009. Editorial BmPress, Argentina.
- Fritz, M.A.; Speroff, L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2012. Lippincott Williams & Wilkins. pág. 751.
- Mc Farlane, J.R.; Xia, Y.; O'Shea, T.; Howard, S.; O'Connor, A.; De Kretser, D. "Follistatin concentrations in maternal and fetal fluids during the oestrus cycle, gestation and parturition in Merino sheep". *Reproduction,* 2002. 124: 259-265.
- Noakes, D.E. *Fertility and obstetrics in cattle.* 1986. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Sorensen, A.M. *Animal reproduction principles and practices,* 1979. McGraw-Hill, Nueva York.
- Temboury Molina, M.C. "Normal pubertal development Precocious puberty". *Rev. Pediatr Aten. Primaria 11,* 2009, supl.16.
- Welt, C.; Sidas, Y.; Keutmann, H.; Schneyer, A. "Activins, inhibins and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium". *Exp. Biol. Med., 2002,* 227: 724-752.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 66

Fisiología de la gestación

Luis Felipe de la Cruz Palomino

Contenidos:

- **Condiciones previas para la gestación: maduración y transporte de gametos, fecundación.**
- **Gestación: desarrollo embrionario, implantación, placentación y desarrollo fetal.**
- **Reconocimiento de la gestación.**
- **Fisiología maternal durante la gestación.**
- **Endocrinología de la gestación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La gestación en los mamíferos es un proceso fisiológico que implica cambios físicos, metabólicos y hormonales en la hembra, que culminan con el nacimiento de un nuevo individuo. La gestación es un proceso complejo que depende de factores previos, como la maduración de los gametos, su transporte y el éxito de la fecundación. Una vez que se ha fecundado el ovocito, se suceden paralelamente dos tipos de eventos, los relacionados con el desarrollo del cigoto, que dará lugar a un nuevo individuo, y una serie de cambios en la madre que facilitarán que el desarrollo de este progrese. En el presente capítulo se describirán, de forma general, los eventos más relevantes del proceso de la gestación, señalando aquellas particularidades de las diferentes especies domésticas que sean más relevantes.

CONDICIONES PREVIAS PARA LA GESTACIÓN

Maduración de los gametos

Los espermatozoides, concentrados y almacenados en el epidídimo, cambian gradualmente de un metabolismo oxidativo (aerobio) a uno glicolítico (anaerobio) a medida que van progresando a lo largo del mismo. Durante esta etapa, el metabolismo es reducido y, por consiguiente, ahorran energía. Además hay que destacar que los espermatozoides maduros solo son capaces de metabolizar un azúcar, la fructosa procedente del fluido seminal.

La cola del epidídimo actúa como reservorio de los espermatozoides maduros, los cuales reducen su metabolismo para ahorrar energía y están preparados para ser eyaculados. No obstante, la última fase de maduración espermática que habilita a los gametos masculinos para que sean capaces de fecundar tiene lugar después de su entrada en el tracto reproductor femenino. Durante su trayecto por el mismo, los espermatozoides usan como principal fuente de energía la fructosa procedente del fluido seminal, la cual es esencial para su motilidad.

En cuanto a los ovocitos, para ser fecundados con éxito deben completar la primera división meiótica y comenzar la segunda antes de la fecundación. Un ovocito maduro, apto para ser fecundado, con posibilidad de dar lugar a un embrión viable, debe encontrarse en la **metafase de la segunda división meiótica** en el momento de la ovulación. Esto se cumple en todas nuestras especies domésticas a excepción de la perra, en la que el ovocito madura tras la ovulación, pero antes de la penetración espermática. Este hecho guarda una estrecha relación con la duración de la vida media de los espermatozoides en el tracto femenino, como se verá a continuación.

Transporte de los gametos

Tras la eyaculación, los espermatozoides depositados en la vagina, o directamente en el cuello uterino en el caso de la perra, yegua y cerda, comienzan su viaje hacia el oviducto. El ambiente del tracto genital femenino es generalmente inhóspito para los espermatozoides, que son reconocidos por los leucocitos como células extrañas, por lo que existen **reservorios** que ayudan a sobrevivir a los gametos masculinos durante su transporte. Este se realiza mediante una combinación de la motilidad espermática y de los movimientos peristálticos del tracto genital. Estos reservorios incluyen la cérvix, la unión útero-tubárica y el interior de la ampolla oviductal. Se requieren horas para que estos reservorios se llenen y más tarde liberen gradualmente los espermatozoides fecundantes, ya que los transportados rápidamente son incapaces de fecundar por resultar dañados.

La movilidad del esperma se desencadena por cambios en el medio iónico extracelular, por interacción con ligandos específicos y por glucosa, presentes en el líquido seminal y en el tracto reproductivo femenino. Estos cambios inducen señales citosólicas flagelares, a través de la fosforilación de proteínas, de canales de Ca^{++} y de vías dependientes de nucleótidos cíclicos (GMPc y AMPc).

El transporte de los ovocitos se realiza mediante el movimiento de los cilios de las células oviductales, las corrientes del fluido de la zona y el peristaltismo oviductal que proporciona su capa muscular. De este modo, las posibilidades de que los ovocitos atrapados por las fimbrias tras la ovulación lleguen al oviducto son altas.

Los espermatozoides deben pasar por una etapa de cambios durante el transporte en el tracto genital femenino para ser capaces de fertilizar. Los cambios suponen un aumento del metabolismo del espermatozoide y de su movilidad, así como una alteración de su potencial de membrana. Se sabe que este proceso se inicia con la entrada de iones bicarbonato (HCO3-), que se encuentran en el tracto genital femenino, produciendo la activación del adenilato ciclasa. La hiperactivación de la motilidad sucede en la ampolla del oviducto, con variaciones apreciables desde una motilidad progresiva en línea a un movimiento en círculos por la presencia de moléculas específicas producidas en el epitelio y que se desencadena por cambios en el medio extracelular, por interacción con ligandos específicos y por glucosa, presentes en el líquido seminal y en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

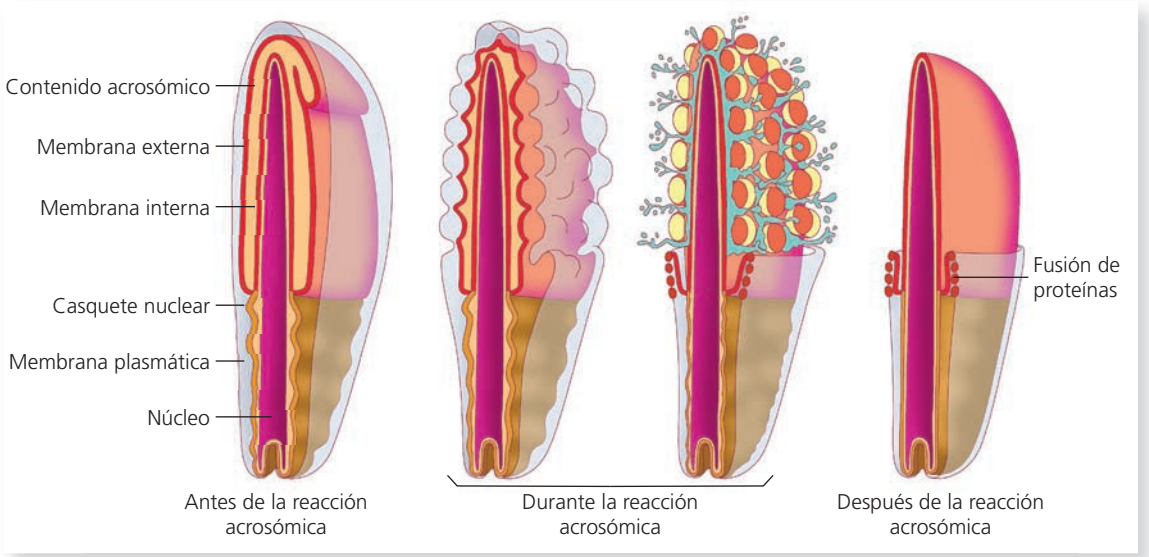


Figura 66.1 Reacción acrosómica.

el tracto reproductivo femenino. Estos cambios inducen señales citosólicas flagelares, a través de la fosforilación de proteínas, de canales de Ca^{++} y de vías dependientes de nucleótidos cíclicos (GMPc y AMPc).

Los espermatozoides son retenidos en las criptas oviductales y allí pierden los factores decapacitantes como mucopolisacáridos y proteínas que habían aportado las glándulas anexas. Este es el comienzo del proceso conocido como **capacitación**, nombre que indica el potencial que adquiere el espermatozoide para hiperactivarse y para lograr la **reacción acrosomal.** Este proceso se lleva a cabo en las criptas del istmo donde se adosan los espermatozoides, y termina con la liberación del mismo hacia la ampolla, lugar donde se encontrará con el ovocito, se producirá la adherencia y empezará a atravesar la zona pelúcida (ZP) (figura 66.1).

La membrana plasmática del espermatozoide, particularmente la cabeza, sufre una serie de cambios bioquímicos durante la capacitación, caracterizados por la salida de colesterol de la membrana y el ingreso de Ca^{++} y HCO_3- al citosol, lo cual tiende a la fluidificación de la membrana; aumentos de los niveles de AMPc, y cambios en algunas enzimas como la proteína-kinasa.

Fecundación

La fecundación se produce una vez que ambos gametos ovocitos y espermatozoides han alcanzado la ampolla del oviducto (figura 66.2). Para que se produzca la fusión de los gametos, los espermatozoides tienen que atravesar las cubiertas oocitarias. El espermatozoide atraviesa la corona radiada únicamente mediante el movimiento flagelar, llegando a la zona pelúcida, que es una estructura constituida por 3 partes: ZP1, ZP2 y ZP3. Estas proteínas se unen de la siguiente manera: ZP2 y ZP3 permanecen unidas mediante puentes de proteína ZP1.

La reacción del acrosoma, sin la cual no sería posible la penetración del óvulo, implica la liberación de enzimas, principalmente de hialuronidasa, proteasas, etc. Estas enzimas permiten disolver la estructura gelatinosa y el *cúmulus,* de tal manera que el espermatozoide encuentre su fácil camino a la superficie de la zona pelúcida. Posteriormente, las membranas fusionadas se desprenden de la cabeza del espermatozoide.

En la penetración de la zona pelúcida (ZP) por el espermatozoide interviene probablemente una enzima proteolítica, la acrosina, que tiene la capacidad de digerir el material de la membrana zonal y que está adosado a la superficie de la membrana interna del acrosoma. La penetración de la zona pelúcida *in vitro* es de 10 minutos, probablemente este proceso sea más rápido *in vivo*. La penetración ocurre en trayectoria oblicua. Una vez dentro, la cabeza descansa sobre el vitelo y su membrana plasmática se fusiona con la membrana vitelina, luego la cabeza se hunde dentro del citoplasma del óvulo, el vitelo se contrae y la segunda división meótica se reanuda, resultando en la expulsión del segundo cuerpo polar. La cola puede entrar o no al vitelo. La cabeza del espermatozoide forma el pronúcleo masculino. La cromatina del óvulo forma el pronúcleo femenino (figura 66.3).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

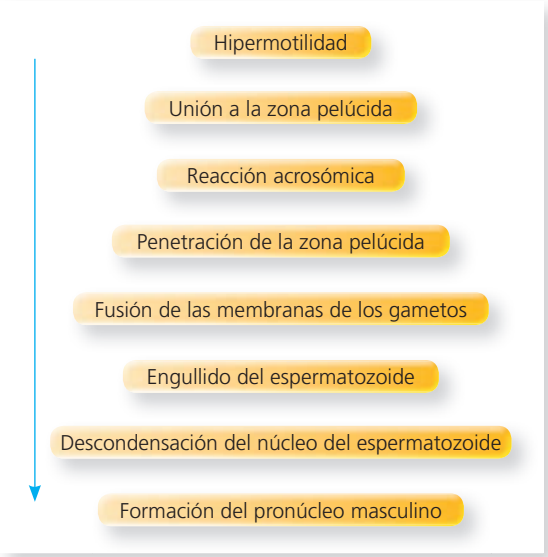


Figura 66.2 Postcapacitación. Secuencia del proceso de fertilización.

Una vez se produce la unión gamética y se produce la fusión de los pronúcleos masculino y femenino o **singamia**, el individuo en etapa de una célula se denomina **cigoto.** El cigoto contiene la información genética necesaria para el desarrollo embrionario, también contiene sustancias nutritivas en el citoplasma para mantener al embrión y se llama **vitelo**. El fenómeno de la polispermia se bloquea, en primer lugar, al contactar el primer espermatozoide, que produce una despolarización de la membrana del óvulo, causada por la unión del espermatozoide. En segundo lugar, se produce un bloqueo secundario, también llamado reacción cortical, que consiste en que, en el momento en que el espermatozoide entra en el óvulo, se produce un aumento de la concentración local de ion Ca^{++}, que se extiende y recorre todo el ovocito. Este ion calcio hace que se dirijan los gránulos corticales hacia la membrana plasmática, desencadenando fenómenos de exocitosis regulada, con la liberación de una serie de enzimas que cambian la zona pelúcida haciéndola impermeable a más espermatozoides (figura 66.4).

GESTACIÓN

Después de la cópula o de la inseminación artificial, cuando el espermatozoide se une al óvulo y este se anida en uno de los cuernos uterinos se

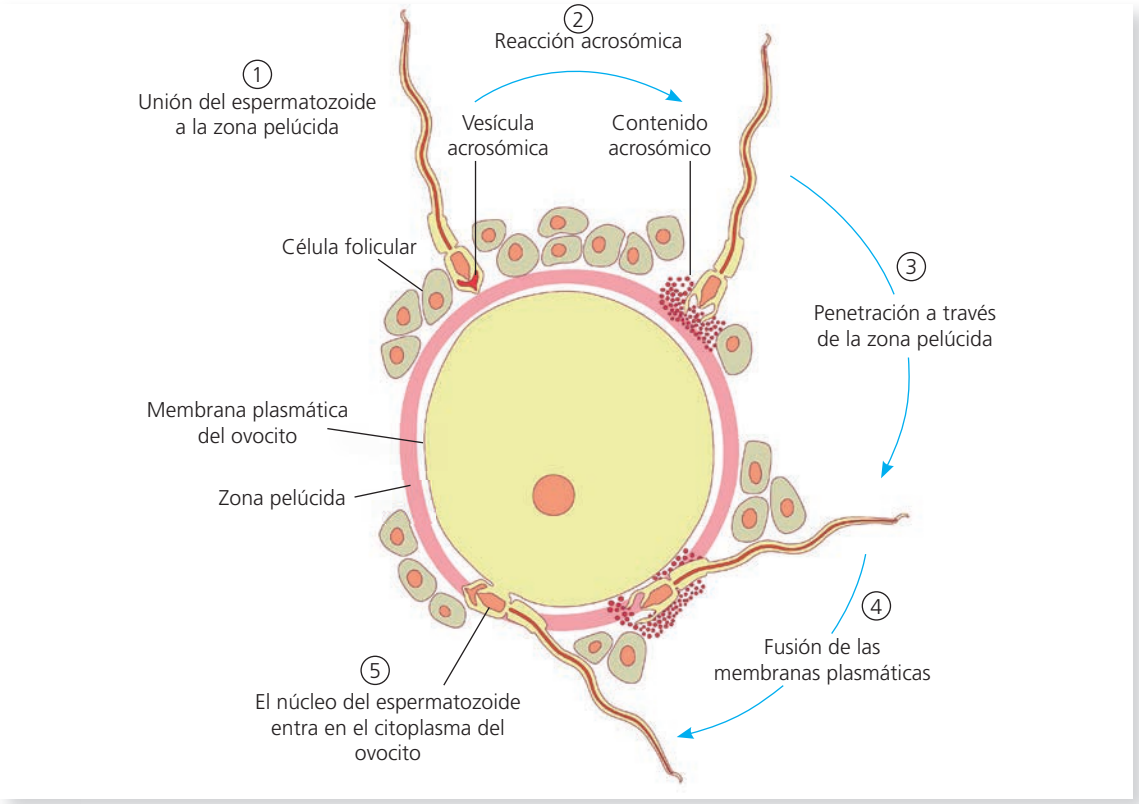


Figura 66.3 Fecundación: fusión de los gametos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

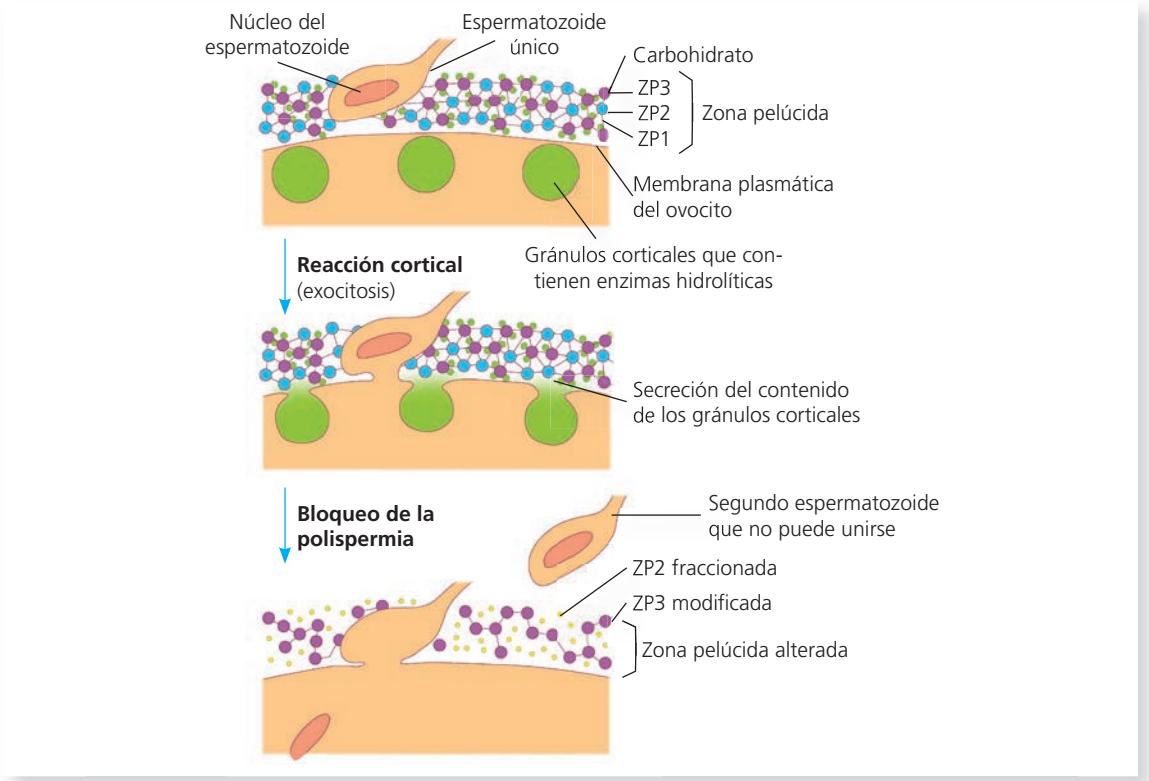


Figura 66.4 Bloqueo para evitar la polispermia.

inicia la preñez o gestación, es decir, el período fisiológico durante el cual se desarrolla el nuevo ser, hasta el momento en que es expulsado e inicia una vida independiente de su madre. En este período se realiza principalmente la nutrición del feto en crecimiento y las adaptaciones maternas con este propósito; su duración está influenciada por factores maternos, fetales, genéticos y ambientales.

El desarrollo prenatal lo podemos dividir en tres etapas:

- Periodo de huevo o cigoto (desde la fecundación hasta la etapa de blastocisto).
- Periodo embrionario (desde blastocisto hasta que se forma la placenta).
- Periodo fetal (desde que se ha formado la placenta hasta que se produce el nacimiento).

Desarrollo embrionario

Tras la fecundación, el cigoto comienza a dividirse aproximadamente una vez al día (aunque difiere entre especies), sin que aumente la masa celular, a diferencia de las mitosis de las células somáticas.

En la mayoría de las especies el embrión alcanza el útero entre 3 y 5 días tras la fecundación, normalmente en la etapa de 16 células. En la cerda suele ocurrir antes (a los 2 días en la etapa de 4 células) y en la perra y en la gata después (5-6 días en la gata, 5-8 días en la perra). En la yegua es interesante destacar que solo los ovocitos fecundados alcanzan el útero, degenerando en el oviducto los que no son fecundados.

La mórula (16-32 células), llamada así por el aspecto de mora que presentan los blastómeros agrupados, en la que no se pueden distinguir con claridad las diferentes células, se nutre de las secreciones uterinas (la progesterona induce la secreción de la llamada leche uterina) y de las propias reservas del vitelo, mientras que en las etapas anteriores el embrión se nutría de las secreciones oviductales. Las divisiones continúan y comienza la producción de líquido, que dará lugar a la formación de una cavidad o **blastocele** en el interior de la masa de células. Esta etapa, en la que el embrión aún se encuentra rodeado por la zona pelúcida, recibe el nombre de **blastocisto** y en él se diferencian, según su posición, dos poblaciones de células: una, el **nódulo embrionario, masa celular interna o polo vegetativo**, da origen al embrión propiamente dicho, y otra, la situada periféricamente, origina el **trofoectodermo** o trofoblasto, que interviene en la ingestión selectiva de nutrientes y que formará posteriormente el corion.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Entre cuatro y ocho días tras la ovulación se produce la rotura de la zona pelúcida y la salida del embrión por el punto de rotura. Entre las causas de esta rotura se encuentran el crecimiento y expansión del blastocisto, el aumento de líquido en el blastocele, las expansiones/colapsos rítmicos del **blastocisto eclosionado o expandido** que se producen como consecuencia de ambos factores, y otras causas variables según la especie, como la producción de una lisina por el epitelio uterino, cambios en la integridad de la zona por factores enzimáticos producidos por el útero o el embrión, o la exposición al ambiente uterino sensibilizado por los estrógenos (figura 66.5).

Tras la eclosión, el blastocisto que se ha desprendido de la zona pelúcida comienza una fase de rápido crecimiento y elongación, pasando de una forma esférica a una tubular o filamentosa. El momento en el que esto ocurre es variable según las especies y coincide con la **migración uterina** o etapa en la que los embriones se mueven en el útero en busca de un lugar adecuado para implantarse. Paralelamente, ha tenido lugar la diferenciación de las hojas blastodérmicas (ecto, meso y endodermo) a partir del nódulo embrionario.

El **periodo embrionario** se caracteriza por la aparición de los sistemas nervioso, circulatorio, excretor y digestivo primordiales. Al final de este periodo, el embrión se reconoce como un individuo en miniatura de una especie concreta. A partir del nódulo embrionario del blastocisto o disco germinal, comienzan a desarrollarse nuevas células y se forman tres capas celulares. La más externa o superficial, el **ectodermo**, dará lugar al encéfalo, médula espinal, órganos de los sentidos, parte de las glándulas mamarias, pelos, pezuñas y esmalte dentario. La capa celular más interna constituye el **endodermo**. De este se derivan total o parcialmente el páncreas, el hígado, la glándula tiroides, la paratiroides y el revestimiento interno de los aparatos digestivo y respiratorio. Finalmente, el **mesodermo**, dispuesto entre las dos capas anteriores, dará

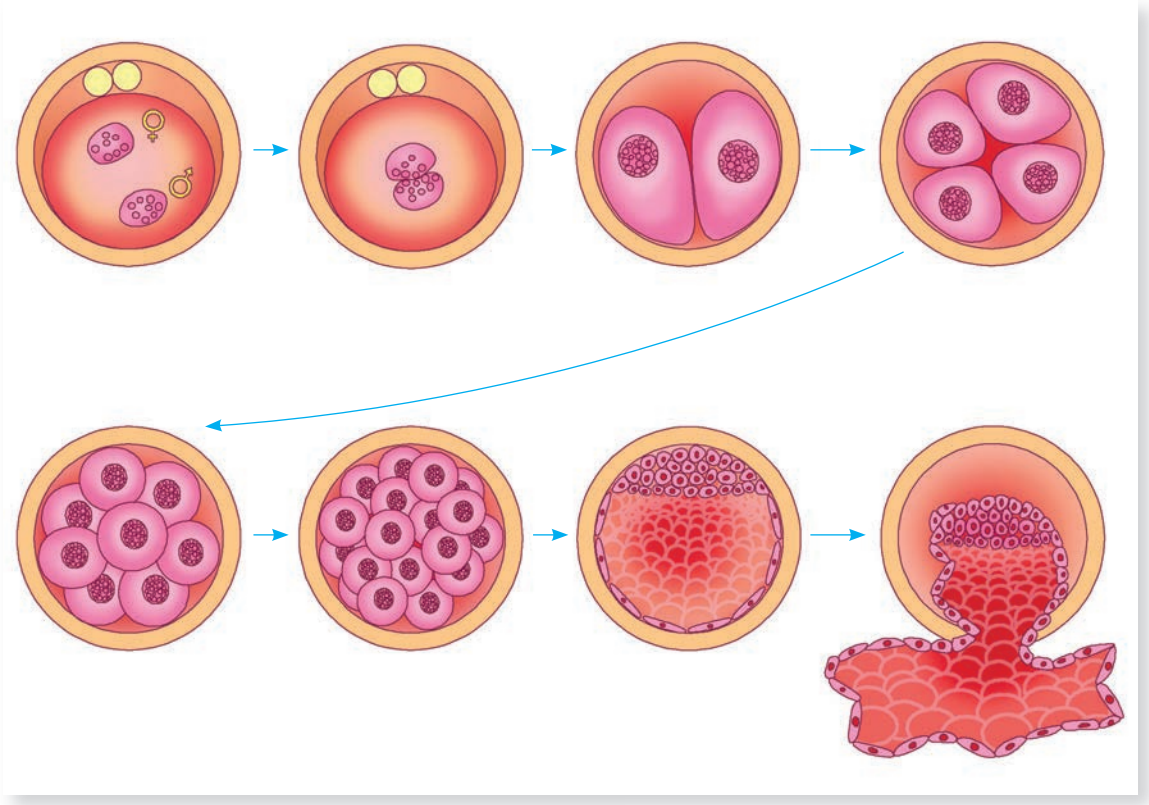


Figura 66.5 Desarrollo de un embrión antes de la implantación dentro de la zona pelúcida. Pronúcleos masculino y femenino, junto con el primer y segundo cuerpos polares están presentes en oocito. La fusión de los pronúcleos masculino y femenino en un único núcleo diploide constituye singamia. El embrión unicelular (cigoto) se somete a la escisión (división mitótica) para dar lugar a dos células hijas llamadas blastómeros. Divisiones mitóticas continúan hasta que se forma una mórula. La mórula se desarrolla en un blastocisto temprano, que consiste en una masa de células interna (MCI), una cavidad del blastocele y un trofoblasto. Por último, el blastocisto eclosionado en rápido crecimiento.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lugar al corazón, vasos, músculos, huesos y parte del sistema urogenital.

Con la formación de las capas germinales comienza el alargamiento del disco germinal, como ya se ha dicho al comentar el desarrollo embrionario. De este modo, el embrión pasa a tener forma oval, comienza a vislumbrarse una región cefálica, mucho mayor en proporción que el resto del cuerpo, y al continuar el alargamiento se observa también un engrosamiento del mesodermo en segmentos llamados somitas. Estos somitas se disponen a lo largo del dorso del embrión y, en este momento, se puede diferenciar ya lo que será la cola y la cabeza, además de iniciarse la curvatura característica del embrión. Más tarde comienzan a aparecer los esbozos de los miembros, surgen las membranas extraembrionarias y, poco después, serán ya observables los dedos, la cola más crecida, los ojos y orificios nasales, los esbozos del sistema reproductor, etc., dando un aspecto semejante al de un animal adulto en miniatura.

Implantación

Existen tres tipos de implantación o nidación. En la nidación central o no invasiva, la vesícula embrionaria ocupa una posición central en la luz del útero y, en su relación con la mucosa uterina, únicamente por medio de las **vellosidades coriónicas** (proyecciones de las células trofoblásticas dentro de las cuales crecen capilares del feto), hay adhesión pero no invasión de la mucosa. Este tipo se da en nuestros ungulados domésticos, pero no en carnívoros. En la nidación excéntrica la vesícula embrionaria se encuentra incluida en un surco profundo de la mucosa, parcialmente aislada de la luz principal, y se presenta en rata, perra y gata. La nidación intersticial es propia de los primates, ratón y cobaya, y en ella se produce destrucción de epitelio y del tejido conjuntivo del útero, de modo que la vesícula embrionaria se hunde en la lámina propia de la mucosa y se desarrolla en un espacio intersticial.

Hasta el momento de implantarse, la nutrición del embrión es histiotrofa, absorbiéndose las sustancias necesarias a través del trofoblasto, como se ha comentado anteriormente. A partir de este momento, el trofoblasto comienza el desarrollo de una serie de membranas extraembrionarias que finalmente permitirán el intercambio de nutrientes y metabolitos entre la sangre materna y la del embrión, constituyendo la placenta.

Placentación

La función principal de la placenta es acomodar al feto durante la gestación y permitir la transferencia de nutrientes desde la circulación materna a la circulación fetal, para que el feto pueda crecer y desarrollarse, ya que los sistemas circulatorios de la madre y el feto nunca se mezclan.

Saco vitelino	Suministra nutrientes en el desarrollo temprano del embrión. Se convierte en vestigial cuando avanza la gestación.
Amnios	Protege al feto, proporciona lubricación para el parto y sirve como un depósito para la orina y residuos.
Alantoides	Fusión con el corion (placenta corioalantoidea), lleva los vasos sanguíneos del cordón umbilical, los cuales unen al feto con el alantoides y es un depósito de nutrientes y desechos.
Corion	Se fija al útero, absorbe los nutrientes del útero, permite el intercambio de gases materno/fetal y produce hormonas.

Existen diversas clasificaciones de los tipos de placenta, que se comentan someramente a continuación. Si nos referimos a la porción materna de la placenta, puede ocurrir que la capa de células modificadas del endometrio uterino en contacto con el corion o decidua se expulse en parte en el momento del parto, con lo que se observará hemorragia más abundante y mayor destrucción tisular que en el caso de las placentas adeciduas, en las que la invasión es menor y el parto más limpio. En nuestros animales domésticos se observan placentas **adeciduas** (yegua, burra, cerda, primeros meses de gestación en la vaca), intermedias, con discretas hemorragias en el parto (oveja, cabra y vaca a partir de los 2-3 meses de gestación) y **deciduas** (carnívoros, parcialmente roedores).

Desde el punto de vista anatómico, las placentas se pueden clasificar, según la distribución de las vellosidades coriónicas, en simples y múltiples. Las simples presentan vellosidades diseminadas por el corion en forma difusa, uniformemente distribuidas por toda sus superficie como en la yegua, burra y cerda (figura 66.6). Por otra parte, pueden estar situadas en la zona ecuatorial, paralelamente al eje longitudinal del feto, constituyendo la placenta zonal o en anillo como en la perra y la gata (figura 66.7), o bien reunidas en una única área circular u oval, denominándose entonces placenta local o discoidea (coneja, mujer). Las múltiples o **cotiledonarias**, típicas de rumiantes, presentan las vellosidades agrupadas en cotiledones, o pequeños salientes del corion que se corresponden con espesamientos particulares de la mucosa uterina o carúnculas. El conjunto de ambos se denomina placentoma, y todos los placentomas constituyen la placenta en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

estas especies. La vaca presenta carúnculas en forma convexa, la oveja en forma cóncava y la cabra en forma plana (figura 66.6).

Las placentas pueden clasificarse histológicamente en función del número de capas que separan a la madre del feto (tabla 66.1). En todos los animales, el proceso de placentación se inicia con seis capas de tejido, separando la sangre materna de la fetal. En la yegua, la burra, la cerda y en los 2-3 primeros meses de gestación en la vaca, esto se mantiene y este tipo de placenta se denomina **epiteliocorial**. En el caso de la oveja y la cabra (y en la vaca a partir del segundo o tercer mes de gestación), la vellosidad coriónica destruye el epitelio del endometrio y penetra en el tejido conjuntivo, denominándose placenta **sindesmocorial** (para algunos autores estas especies pertenecen también al tipo epitelio-corial porque existe un sincitio entre el trofoblasto y el tejido conectivo materno). En la perra y la gata el corion contacta con el endotelio de los vasos uterinos, ya que se destruye no solo el epitelio, sino también gran parte del tejido conjuntivo del endometrio. Este tipo de placenta recibe el nombre de **endotelio-corial**. En roedores, primates y en la especie humana, las placentas son más perfectas, el contacto es más íntimo y la destrucción tisular mayor, denominándose placentas hemocoriales.

La placenta presenta diversas funciones, todas ellas vitales para el desarrollo del feto. Sustituye al tubo digestivo, pulmón, riñón, hígado y glándulas endocrinas fetales. Además, separa los organismos materno y fetal asegurando el desarrollo por separado de este último, y tiene una función defensiva.

La sangre materna y la del feto nunca se encuentran en contacto directo, pero están lo suficientemente próximas como para permitir el intercambio de oxígeno y nutrientes y el paso de productos de desecho del feto a la madre. El paso de las diversas sustancias se efectúa, según su importancia y necesidad, por mecanismos ya conocidos como difusión simple, transporte activo, fagocitosis o pinocitosis.

En la estructura final de la placenta, la sangre del feto pasa por las arterias umbilicales, llega a los capilares de las vellosidades y vuelve por la vena umbilical. Por otro lado, la sangre materna llega por las arterias uterinas a los grandes senos sanguíneos

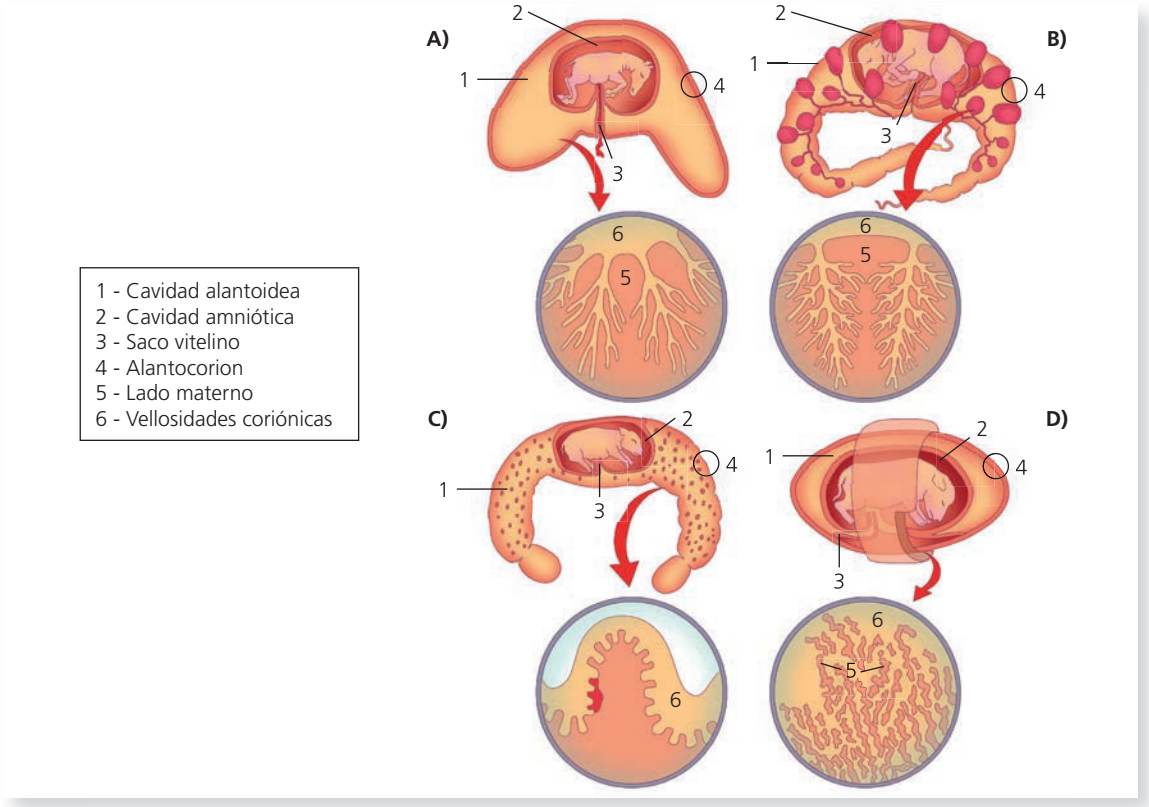


Figura 66.6 Tipos de placenta según la distribución de las vellosidades coriónicas en los animales domésticos. **A)** Placenta difusa de equinos. **B)** Placenta cotiledonaria de los rumiantes. **C)** Placenta difusa de porcino. **D)** Placenta zonal de carnívoros.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 66.7 Placenta zonal de carnívoros.

que rodean la vellosidad, y su camino de regreso transcurre por las venas uterinas de la madre.

El intercambio gaseoso que tiene lugar en la placenta es semejante al que ocurre en el pulmón, aunque en este caso es de un sistema líquido en vez de ser de gas a líquido. Las arterias umbilicales llevan sangre no oxigenada del feto a la placenta, mientras que las venas llevan sangre oxigenada en dirección contraria. Debido a que la PO_2 en la sangre materna es siempre unos 20 mm Hg menor que la sangre fetal, el paso del O_2 de la placenta al feto a estas bajas presiones se ve favorecido por la existencia de la hemoglobina fetal (con mayor capacidad de fijación de O_2 que la hemoglobina materna), por la mayor concentración de hemoglobina en el feto que en la madre (casi un 50 % más) y por el hecho de que, con una PCO_2 alta, la hemoglobina es capaz de transportar más O_2. En efecto, la PCO_2 en la sangre fetal es 2-3 mm Hg más elevada que en la sangre materna y, por tanto, el CO_2 se difunde a través de la membrana fácilmente, ya que su extrema solubilidad en los tejidos le permite difundir unas 20 veces más rápido que el oxígeno.

Por otro lado, la formación constante CO_2 en los tejidos del feto hace que cuando la sangre fetal penetra en la placenta lleve grandes cantidades de este gas; la pérdida del mismo por su difusión a la sangre materna hace que la sangre fetal sea más alcalina y el aumento de CO_2 en la sangre materna hace a esta más ácida. Esta es la razón por la que aumenta la capacidad de combinación de la sangre fetal con el O_2, lo que se conoce como efecto doble de Bohr.

En relación con su función metabólica, la placenta es un órgano con gran capacidad de síntesis e intensa actividad, ya que no solo permite el transporte de numerosos nutrientes hacia el feto, sino que también sirve de órgano de almacenamiento. La placenta es permeable al agua y electrolitos. El sodio se bombea de forma activa fuera del feto hacia el líquido extracelular materno, mientras que el potasio se difunde lentamente a través de la placenta y se acumula en el feto. El calcio y el fósforo que el feto necesita, sobre todo para la formación ósea, entran en su sangre en contra de un gradiente de concentración. En cuanto a los glúcidos, la placenta es capaz de sintetizar glucógeno a partir de la glucosa materna. Al almacenarla de este modo, la glucosa siempre está disponible para ser utilizada por el feto, aunque lo más frecuente es que sea transformada en fructosa antes de pasar a la sangre fetal. Los aminoácidos atraviesan fácilmente la placenta aun en contra de un gradiente de concentración, ya que se encuentran en mayor cantidad en la sangre del feto que en la materna. Los péptidos y proteínas de bajo peso molecular también pueden atravesar la placenta en los animales domésticos, pero no las grandes proteínas ni las inmunoglobulinas, por lo que es de gran importancia la toma del

Tabla 66.1 Tejidos que separan la sangre materna de la fetal en diferentes especies.

				Tejidos maternos (mucosa uterina)			Tejidos fetales (alantocorion)		
Tipo de placenta	**Tipo fijación**	**Especie**	**Capas**	**Endotelio vascular**	**Tejido conectivo**	**Epitelio uterino**	**Trofoblasto -corion**	**Tejido conectivo**	**Endotelio vascular**
Epitelio-corial	Difuso	Yegua cerda	6	+	+	+	+	+	+
Sindesmo-corial	Cotile-donaria	Rumiantes	5	+	+	-	+	+	+
Endotelio-corial	Zonal o discoide	Perra Gata	4	+	-	-	+	+	+
Hemo-corial	Zonal o discoide	Roedor primate	3	-	-	-	+	+	+
Hemo-endotelial	Discoide	Humana	1	-	-	-	-	-	+

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

calostro por el recién nacido. No ocurre así con las vitaminas liposolubles (A, D y E), que son incapaces de atravesarla, mientras que las hidrosolubles (B y C) lo hacen con mayor facilidad. Finalmente, algunas hormonas atraviesan con facilidad la barrera placentaria (estrógenos, progesterona), pero el transporte en el caso de otras es insignificante o nulo (hormonas tiroideas, insulina).

Los productos de excreción formados dentro del feto, como el nitrógeno no proteico, la urea, el ácido úrico y la creatinina, pasan a la sangre materna a través de la placenta y son eliminados por vía urinaria.

La placenta lleva a cabo su función endocrina mediante la producción de cuatro hormonas fundamentalmente: **estrógenos, progesterona, gonadotrofina coriónica equina (eCG)** y **lactógeno placentario** o **somatotropina coriónica**. Aunque la placenta y el feto carecen individualmente de ciertas enzimas necesarias para la esteroidogénesis, el conjunto o unidad fetoplacentaria sí es capaz de sintetizar hormonas esteroideas. Los estrógenos favorecen el crecimiento del útero, de las mamas, del tejido glandular y de los genitales externos femeninos relajan los ligamentos pélvicos para facilitar el parto, e influyen en la velocidad de reproducción de las células del embrión favoreciendo el desarrollo del feto. La progesterona, como es conocido, favorece la producción de la leche uterina para nutrir el embrión, impide que las contracciones uterinas provoquen el aborto espontáneo y prepara las mamas para la lactancia. Dentro de las gonadotrofinas coriónicas resulta de especial relevancia el caso de la yegua, en la que eCG favorece la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, además de su efecto estimulante sobre el crecimiento folicular. Finalmente, el lactógeno placentario parece tener un papel importante en el desarrollo de las mamas y producción de leche, cierta acción similar a la hormona del crecimiento favoreciendo la síntesis y acumulación de proteínas y favorece también la disponibilidad de glucosa por el feto y la liberación de ácidos grasos por parte de los depósitos maternos, con lo que podríamos decir que es una hormona metabólica general.

En relación con su función defensiva, la placenta es una barrera solo relativamente eficaz para el paso de bacterias y virus, ya que algunos microorganismos son capaces de atravesarla. Entre ellos se encuentran: *Brucella canis, Mycobacterium paratuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella, Streptococus*, el virus de rinotraqueitis bovina, el virus del aborto equino y ovino, el herpesvirus canino y el virus de la hepatitis infecciosa canina. Además, la placenta también protege al feto de la acción de algunas sustancias tóxicas, aunque no de otras.

Desarrollo fetal

El período fetal es el más largo de la gestación y se caracteriza fundamentalmente por un gran aumento del tamaño del nuevo ser, aunque también pueden observarse otros cambios como el comienzo de la osificación, aparición de los folículos pilosos, inicio de la pigmentación de estos, etc.

La fisiología del feto presenta algunas particularidades que la hacen algo diferente a la del adulto. Así, la vena umbilical izquierda llega al corazón a través de la cava caudal, a la que se conecta mediante un conducto venoso (de Aranzio) que atraviesa el tejido hepático. Este conducto permanece funcional durante toda la gestación en rumiantes y carnívoros, y desaparece muy pronto en équidos y suidos. Otra particularidad consiste en la existencia del agujero oval, que comunica ambas aurículas permitiendo, por lo tanto, que se mezcle la sangre procedente de la cava caudal con la de las venas pulmonares. La función de estas dos conexiones es permitir que tanto la circulación general como el corazón reciban sangre arterializada. Además, en el feto existe el llamado conducto arterioso, que conecta el tronco pulmonar a la aorta. Su función es llevar parte de la sangre procedente del ventrículo derecho directamente a la aorta, ya que, debido al bajo funcionamiento del pulmón durante la vida prenatal, su irrigación sanguínea es escasa.

En cuanto a la hematopoyesis, se inicia en el embrión en la pared del saco vitelino y más tarde participan en ella el seno hemopoyético, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo. Cuando la

Tabla 66.2 Duración de la gestación en diferentes especies domésticas.

Especie	Gestación (días)
Vacas	280-291
Yeguas	330-345
Cerdas	112-120
Ovejas	144-150
Cabras	148-156
Perras	56-68
Conejas	30-35
Gatas	59-68

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

gestación está llegando a término, la hematopoyesis ocurre casi exclusivamente en la médula ósea.

Finalmente, el riñón del feto funciona prácticamente como el de un animal adulto, y la orina, antes de la formación de la vejiga, pasa al alantoides contribuyendo al aumento del líquido alantoideo, el cual, además de proteger al feto de posibles traumatismos, tiene la importante función de lubricar y almohallidar las vías genitales durante el parto.

La gestación, cuya duración varía considerablemente entre especies, conlleva una serie de cambios en el organismo materno que comienzan a partir del momento en que este es capaz de reconocer su nuevo estado fisiológico.

RECONOCIMIENTO DE LA GESTACIÓN

La **señal** enviada por el embrión se debe dar **antes de que el útero empiece a secretar PGF2sα**, hormona que causa la destrucción del cuerpo lúteo productor de la progesterona necesaria para la gestación. Es así como tempranamente el embrión debe secretar sustancias (denominadas **EPF**: *early pregnant factors*/factores de preñez temprana) que capte el endometrio materno y sirvan para evitar la acción luteolítica de la PGF2alfa. En la cerda, en vez de evitarse la secreción de PGF2alfa, la mencionada hormona es "secuestrada en la luz del útero" y, de esta forma, pasa a secretarse en forma exocrina, sin tener efecto en el cuerpo lúteo.

En el modelo bovino, el reconocimiento materno de la preñez es el proceso fisiológico en el cual el embrión, mediante señales moleculares como la secreción de interferón tau (IFN-t), anuncia su presencia en el tracto reproductivo materno con el fin de evitar que se desencadene el mecanismo luteolítico ejercido por la PGF2α sobre el cuerpo lúteo.

Tabla 66.3 Relación de factores de reconocimiento temprano de la gestación, según especies.

Especie	Día de reconocimiento	Factor de reconocimiento temprano de la gestación
Cerda	11-13	Estrona
Vaca	16-19	Proteínas, esteroides y PGE_2
Oveja	12-21	Proteína trofoblástica ovina
Yegua	10-20	Estrógenos y proteínas

FISIOLOGÍA MATERNAL DURANTE LA GESTACIÓN

Los cambios que se producen en la madre desde el comienzo del ciclo estral hasta el final de la gestación están directamente relacionados con el sistema endocrino. Así, ya en el proestro, el aumento de los valores de estrógenos actúa sobre el endometrio y provoca la proliferación del epitelio y crecimiento de los conductos rectos de las glándulas. Al ocurrir la ovulación y producirse un aumento de los valores de progesterona por la aparición del cuerpo lúteo en el ovario, tiene lugar el crecimiento, ramificación y enrollamiento en espiral de las glándulas uterinas (en primates sobre todo); el aumento de la vascularización y la infiltración leucocitaria. Todo ello contribuirá al aumento de las secreciones por parte del útero, necesarias para la nutrición del cigoto y posteriormente del embrión. Del mismo modo, las secreciones mucosas del cuello uterino y de la vagina se espesan, contribuyendo al aislamiento del útero mediante la formación del tapón mucoso o tapón de gelatina, que protegerá al feto de posibles contaminaciones o daños procedentes del exterior. Por otra parte, el miometrio uterino es, en cierto modo, inactivado por la acción de la progesterona, creándose un ambiente favorable que impide la expulsión del producto por las contracciones uterinas; asimismo, se produce una contracción del cuello uterino que contribuye a su oclusión.

Una vez implantado el embrión y tras la formación de la placenta, el tamaño del feto empieza a ser cada vez mayor y el útero debe ir adaptándose progresivamente. El aumento del tamaño del útero se acompaña de un desplazamiento de este órgano hacia la cavidad abdominal cuando supera la capacidad de la cavidad pelviana. También sus paredes resultan engrosadas y su forma modificada. Exteriormente, estos cambios se reflejan en el desplazamiento de la vulva hacia el interior, empujada por el resto del aparato genital.

La glándula mamaria sufre, en primer lugar, un proceso de crecimiento como consecuencia del desarrollo de conductos y alvéolos por la acción de los estrógenos y la progesterona, empezando posteriormente el proceso secretor.

Los cambios en el equilibrio del agua y electrolitos suponen un mecanismo eficaz para el intercambio de sustancias entre la madre y el feto. Para proporcionar a la placenta una adecuada cantidad de sangre, sin comprometer el riego en los tejidos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

maternos, se produce una expansión de la vascularización materna y de su contenido. Los estrógenos y la progesterona aumentan la concentración de aldosterona plasmática y, en consecuencia, favorecen la retención de sodio, que junto a la de los otros minerales producen un aumento aún mayor del agua corporal. Aunque durante la gestación también aumenta la eritropoyesis, lo hace más tardíamente que el aumento del volumen plasmático, por lo que es frecuente observar una anemia fisiológica o hemodilución de la gestación.

En relación con los cambios en el sistema circulatorio, el rendimiento cardíaco aumenta (en el caso de la oveja, por ejemplo, hasta un 30 %), en parte debido a la relativa taquicardia que se produce como consecuencia del aumento de la volemia. Este aumento del gasto cardíaco es importante para abastecer al útero y a la glándula mamaria y para mantener un flujo sanguíneo adecuado en los tejidos no reproductores. Al parecer, durante la gestación, la sensibilidad a la hormona antidiurética y a los receptores de volumen es reajustada, de modo que el aumento de la volemia y la disminución de la osmolalidad del suero son percibidas como normales. En cuanto a la distribución de la sangre en el organismo, no es proporcional, puesto que una importante cantidad del volumen aumentado se concentra en las proximidades del aparato reproductor. En este sentido, es de gran importancia el desarrollo que sufre la arteria uterina media, que origina un latido característico o frémito de la arteria uterina media, utilizado para el diagnóstico precoz de la gestación en algunas especies. Otro cambio característico en la gestación es la disminución de la resistencia vascular periférica; el aumento del gasto cardíaco impide que la presión sanguínea arterial se altere.

En el aparato respiratorio se produce una hiperventilación, al parecer por causa de la progesterona, aunque el mecanismo no está claro. La capacidad funcional de los pulmones va disminuyendo al ir avanzando la gestación, debido a la elevación del diafragma por el aumento del tamaño del útero. A su vez, la resistencia de las vías aéreas disminuye debido a la relajación del tono de la musculatura lisa por causas endocrinas. De este modo, se facilita el trabajo respiratorio que la presión del diafragma dificultaba, de manera que la capacidad vital de la madre (volumen de aire que puede ser espirado forzosamente después una inspiración máxima) se mantiene más o menos constante.

También son de gran importancia los cambios metabólicos que se producen en la madre gestante. El aumento progresivo de peso se debe no solo al crecimiento del feto, sino al aumento de tamaño del útero y de las mamas, a la placenta y anejos fetales, etc. Al principio, la hembra se encuentra en un estado anabólico y el producto de la concepción tiene unos requerimientos nutritivos insignificantes. Los niveles plasmáticos de glucosa, ácidos grasos libres, glicerol y aminoácidos son normales o están ligeramente disminuidos, y cualquier sobrecarga de la dieta en carbohidratos o proteínas se utiliza rápidamente. Existe una sensibilidad normal o algo aumentada a la insulina y se favorece la lipogénesis, la glucogénesis y la síntesis de proteínas. Posteriormente se pasa a un estado catabólico en el que se produce una resistencia a la insulina y disminuye la captación de carbohidratos, proteínas y grasas del alimento por parte de los tejidos maternos. Esto trae como consecuencia que se acelere la difusión de glucosa y el transporte facilitado de aminoácidos a través de la placenta hacia el feto, y que se estimule enormemente la lipólisis materna.

El aparato urinario experimenta una gran actividad durante la gestación, que aumenta proporcionalmente al tamaño del feto. Debido a la presión del útero sobre la vejiga y al aumento de la volemia ya comentado, la frecuencia de las micciones aumenta.

Finalmente, el sistema endocrino también experimenta una serie de cambios que son, en último término, los responsables de todos los mencionados y que, por su importancia, se comentan a continuación.

ENDOCRINOLOGÍA DE LA GESTACIÓN

Todos los procesos estudiados relacionados con la gestación, tanto en lo que se refiere al desarrollo del nuevo ser como en lo referente a la fisiología de la madre, están regulados por el sistema endocrino (figura 66.8). La hormona de la gestación por excelencia es la **progesterona,** y sin ella es imposible que llegue a buen término el proceso. La principal fuente de progesterona es el cuerpo lúteo y de él depende totalmente el mantenimiento de la gestación en especies como la cerda y la cabra. En la vaca, hasta el día 200 de gestación también el cuerpo lúteo es la fuente primaria de progesterona, pero a partir de este día la gestación puede llegar a buen término con la progesterona producida a otros niveles. También en la oveja, la yegua, la perra y la gata es posible el mantenimiento de la gestación a partir de la progesterona producida por la placenta, cuando la gestación está más o menos avanzada, según la especie. La curva descrita por

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

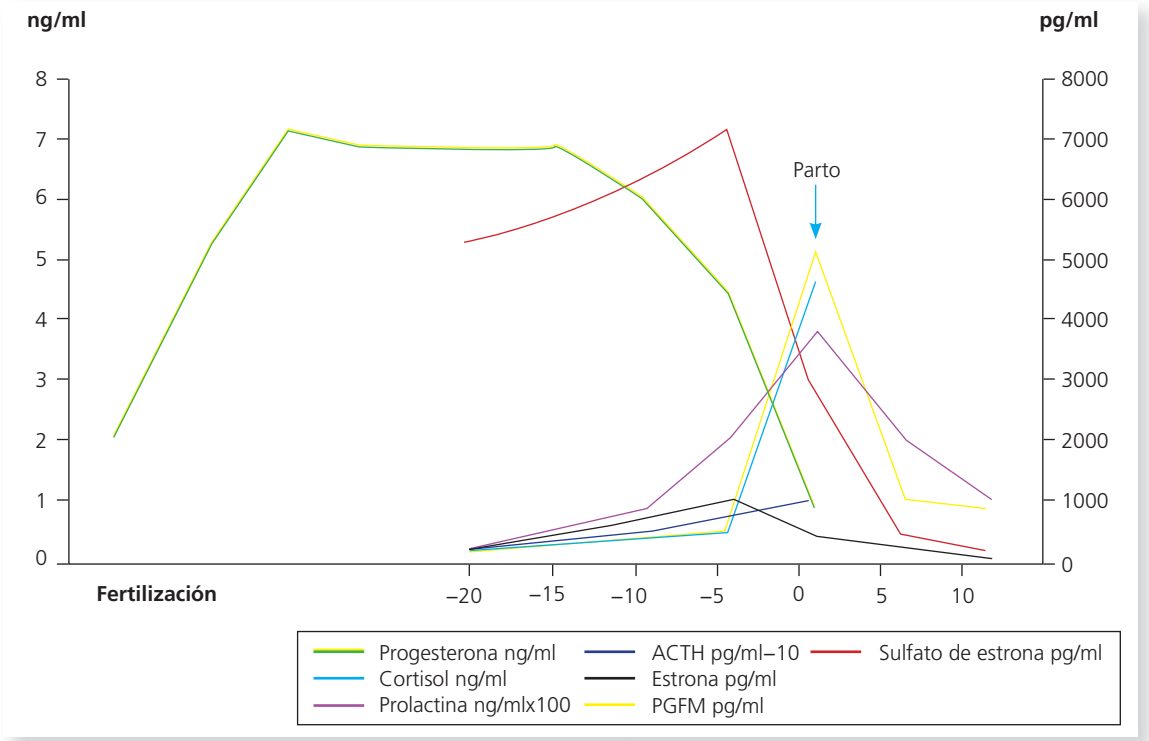


Figura 66.8 Concentraciones hormonales durante la gestación en vacas.

la concentración de progesterona en plasma a lo largo de la gestación en todas las especies mencionadas, excepto en la yegua, es muy semejante (figura 64.7). Básicamente, comienza a ascender durante los días siguientes a la ovulación hasta alcanzar un máximo, se mantiene a lo largo de toda la gestación, describiendo por lo tanto una meseta (con variaciones dependientes de la especie), y desciende bruscamente pocos días antes del parto. En la yegua, sin embargo, la progesterona aumenta después de la ovulación, alcanzando un pico sobre el día 25 de gestación; a continuación disminuye, para alcanzar un segundo pico sobre los días 80-90 de gestación. Este segundo pico es provocado por la actividad de los cuerpos lúteos secundarios, que son característicos de esta especie. La luteinización de estos folículos, que crecen a pesar de que el animal esté preñado, se ve favorecida por la acción de la eCG, producida a partir de los cálices endometriales. Estas estructuras se forman sobre el día 35 de gestación por el desprendimiento de un anillo de células desde la placenta. Estas células se adhieren al epitelio del endometrio y penetran en el intersticio, dando lugar a la formación de los cálices. A partir del segundo pico, la concentración de progesterona en el suero disminuye progresivamente sufriendo un nuevo aumento en el último mes de gestación.

Los niveles de **estrógenos**, en todas las hembras domésticas excepto en la yegua, van aumentando lentamente a lo largo de la gestación y se elevan bruscamente justo antes del parto. En la yegua, por el contrario, la concentración de estrógenos alcanza su máximo sobre el día 210 de gestación, iniciándose a partir de este una disminución que llega hasta el momento del parto.

Los altos niveles de estrógenos y progesterona inhiben, en general, la producción de **gonadotrofinas hipofisarias**, por lo que los niveles de **FSH** y **LH** son muy bajos durante la gestación. Únicamente en la yegua la producción de FSH parece que no se ve afectada por la gestación, manteniéndose su actividad fisiológica estacional.

La **relaxina** es una hormona que aumenta progresivamente durante la gestación, y actúa cooperando con la progesterona en el mantenimiento de la misma y previniendo las contracciones espontáneas del útero. También favorece la dilatación del cérvix, vagina, vulva y partes blandas del canal pélvico. Tanto esta hormona como la **PGF2a** y la **prolactina** aumentan en el momento del parto, pues es cuando su función adquiere importancia.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradley, G.K. (ed.). *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 5ª edición, 2013. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Coy Fuster, P. "Fisiología de la gestación". En: *Fisiología veterinaria*. García-Sacristán, A.; Castejón Montijano, F.; De la Cruz Palomino, L.F.; González Gallego, J.; Murillo López de Silanes, M.D. y Salido Ruiz, G. (eds.). 1995. Interamericana-McGraw-Hill.
- Hafez, E.S.E. *Transporte y Supervivencia de los Gametos. Reproducción e Inseminación Artificial en Animales*. 6ª edición, 1996. Interamericana-McGraw-Hill.
- Reece, W.O. (ed.). *Dukes´s Physiology of Domestic Animals*, 13ª edición, 2015. Wiley Blackwell.
- Senger, P.L. *Pathways to Pregnancy and Parturition. Currents Conceptions, Inc*. 2ª edición, 2003.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 67

Fisiología del parto

Albino García Sacristán

Contenidos:

- **Mecanismos maternos endocrinos.**
- **Actividad del útero.**
- **Contractilidad del miometrio.**
- **Contracción uterina.**
- **Función del feto.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El término de la gestación origina uno de los procesos más espectaculares dentro del campo de la fisiología de la reproducción. El parto se puede definir como "*la terminación fisiológica de la gestación mediante la expulsión de uno o varios fetos maduros por vías naturales*". El final de la gestación debe producirse en un momento preciso para cada especie, que coincide con dos hechos: la completa madurez del feto para adaptarse a la vida extrauterina, y el declinar de la placenta que, por ser un órgano de vida breve, comienza a ser insuficiente. El comienzo del parto es, pues, un fenómeno oportuno y previsto. Este hecho motiva durante la última parte de la gestación una serie de adaptaciones en el organismo materno caracterizadas principalmente por la relajación de la sínfisis del pubis, el cuello uterino, tejidos pélvicos y ligamentos. La sínfisis del pubis de las hembras jóvenes experimenta desmineralización o disolución del tejido conectivo en un grado suficiente como para permitir cierta separación en el momento del parto. Semejante fenómeno es menos frecuente en las hembras de cierta edad, ya que la osificación de la sínfisis púbica es más completa. Al llegar el momento del parto debe dilatarse el cuello uterino para permitir el paso del feto. Los cambios que tienen lugar en los ligamentos y tejidos pélvicos en especies grandes son espectaculares y se constituyen como signo de parto inminente, produciéndose una elevación de la raíz de la cola y una relajación de los músculos en torno a la pelvis y de los ligamentos sacrociáticos y sacroiliacos, lo que contribuye al aumento de la prominencia de los huesos de la pelvis (figura 67.1). A medida que se acerca el parto, los tejidos blandos de la región perineal, vulva y vagina se relajan, aumentan de volumen y se tornan flácidos.

Figura 67.1 Signos eminentes del parto: elevación de la raiz de la cola y prominencia de los huesos de la pelvis.

Todo este conjunto de fenómenos complejos que acompañan e inician el parto están determinados por la conjunción de una serie de factores variados, entre los que se encuentran diversos mecanismos maternos y fetales (figura 67.2).

MECANISMOS MATERNOS

Mecanismos maternos endocrinos

Para que se inicie el parto y se desarrolle normalmente, es necesaria la conjunción de una serie de cambios endocrinos en el organismo materno. Para

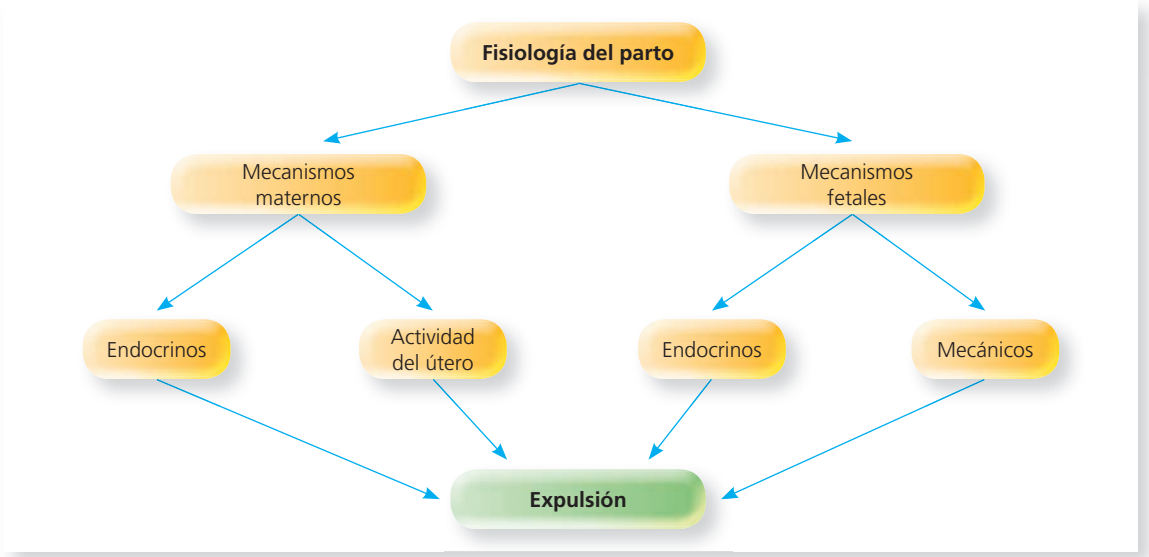


Figura 67.2 Mecanismo del parto.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

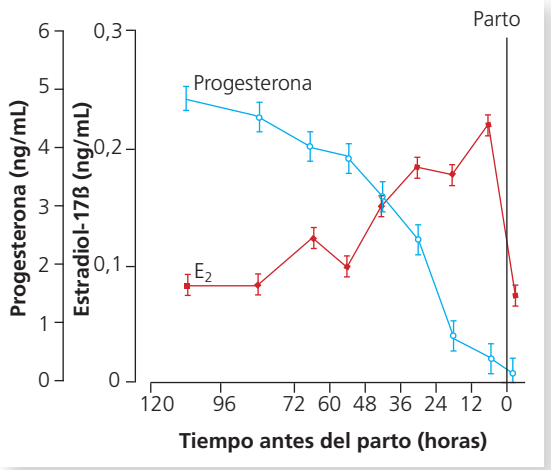


Figura 67.3 Cambios en la concentración plasmática de progesterona y estradiol 17β (E_2) horas antes del parto.

favorecer la contracción del miometrio, los niveles de progesterona descienden y los estrógenos aumentan gradualmente (figura 67.3). Las prostaglandinas y la relaxina controlan la actividad miométrica y la oxitocina es importante en la terminación del parto.

Progesterona

En las hembras domésticas hay un nivel creciente de progesterona durante la gestación, que tiene su origen en el cuerpo lúteo o en la placenta, para descender su concentración unas cuantas horas o unos cuantos días antes del parto. La suspensión del bloqueo de la progesterona permite que se manifiesten los efectos estimulantes de los estrógenos. La producción de progesterona es detenida por la interacción de prostaglandinas con glucocorticoides fetales.

La producción de progesterona en la *oveja* preñada proviene del cuerpo lúteo durante los primeros 50 días de gestación, produciéndose un declive gradual en la secreción ovárica de progesterona a partir de este momento. Por lo tanto, la ovariectomía de la oveja después de 50 días de gestación no produce aborto, debido a que la producción de progesterona placentaria es suficiente para el mantenimiento de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de progesterona aumentan desde los días 85 al 90, alcanzando los niveles máximos alrededor de los días 125-130 después de la concepción. Aunque la retirada de la progesterona precede siempre al parto (figura 67.3), tanto normal como inducido, no está claro si se trata este hecho de un prerrequisito esencial. Por ejemplo, la progesterona a dosis de 50 a 150 mg/día no inhibe el parto prematuro, si este es provocado por la infusión intrafetal de dexametasona a dosis de 1 mg durante 24 horas, administrada entre los días 110 y 130 de la gestación. Sin embargo, con la administración de progesterona a dosis de 200 mg/día se bloquea completamente la actividad uterina. Parece ser, por tanto, que una disminución en la concentración miometrial de progesterona no es un prerrequisito necesario para el parto. Sin embargo, el considerable aumento en la incidencia de distocias cuando los niveles de progesterona se mantienen elevados indican que una disminución en la concentración de esta hormona es deseable para que se produzca un parto normal en la oveja.

A diferencia de lo que ocurre en la oveja, el cuerpo lúteo de la *cabra* actúa como la parte más importante en la producción de progesterona a lo largo de toda la gestación. La ovariectomía produce el aborto en cualquier momento de la gestación, pudiendo ser evitado con una terapia de reemplazamiento con administración exógena de progesterona. En animales intactos, la progesterona plasmática se mantiene en niveles de fase luteica hasta aproximadamente el día 60 de la gestación; a partir de este momento, se mantendrá en niveles mayores hasta el final de la gestación. La regresión del cuerpo lúteo y la disminución de las concentraciones plasmáticas de progesterona preceden a la actividad uterina y al parto normal. Esta regresión del cuerpo lúteo en la cabra al final de la gestación puede ser debida a un lactógeno placentario que aparece en la circulación materna alrededor del día 60 de la gestación, aumentando después el día 125, para disminuir su concentración progresivamente durante los últimos quince días de la preñez. A partir de este momento, se elevan las concentraciones de corticosteroides en la circulación fetal.

En la *vaca*, el cuerpo lúteo es el principal lugar de producción de progesterona y su regresión se produce antes de la iniciación del parto. La extirpación de dicho cuerpo antes de transcurrir 200 días de gestación provoca siempre el aborto con salida del feto ya muerto. Sin embargo, la ovariectomía después del día 200 de la gestación es compatible con el mantenimiento de la preñez hasta, por lo menos, 70 días después. En la vaca, lo mismo que en la oveja, puede mantenerse la gestación con niveles relativamente bajos de progesterona circulante. En circunstancias normales no es posible demostrar una producción neta de progesterona por la placenta de la vaca, y los niveles hallados de esta hormona en la vena uterina han sido inferiores a los encontrados en la vena yugular. Sin embargo, este hallazgo puede ser interpretado con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

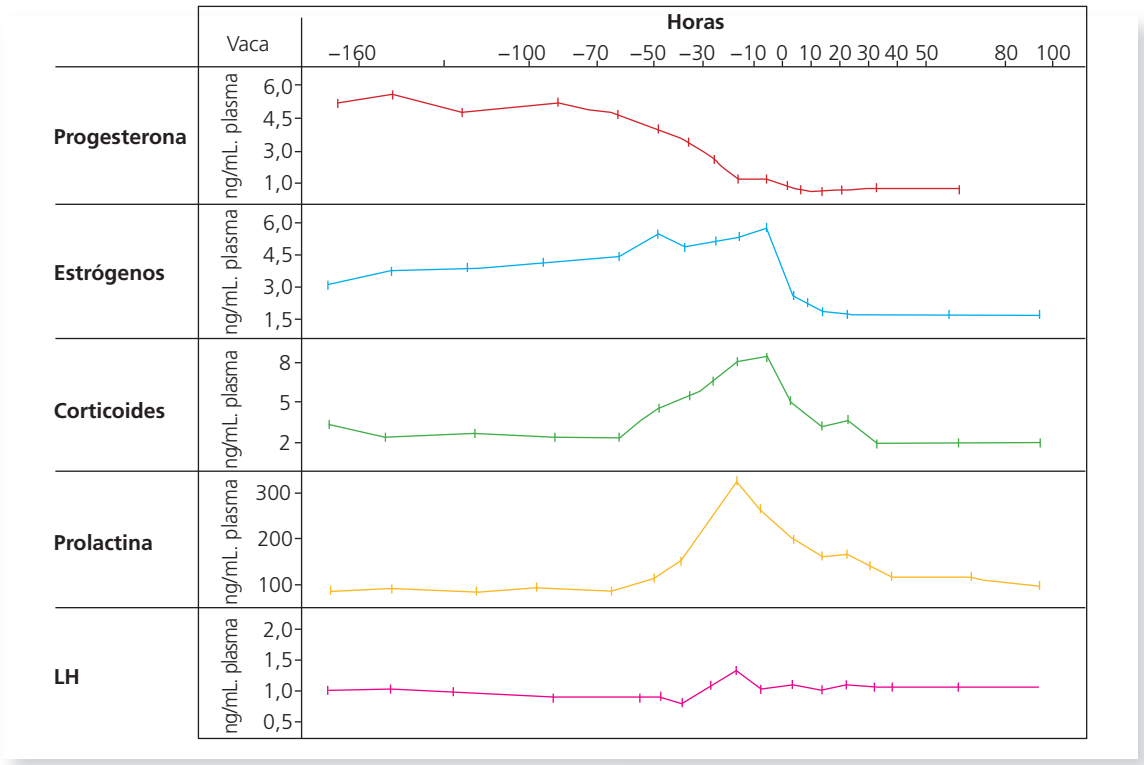


Figura 67.4 Resumen de los acontecimientos endocrinos que se presentan en la vaca antes y durante el parto.

ciertas reservas, ya que ha sido demostrado que el tejido placental bovino en la gestación *in vitro* es capaz de sintetizar progesterona. Otro posible lugar de producción de progesterona durante las últimas etapas de la gestación en la vaca es la corteza adrenal materna. La concentración de progesterona en el plasma materno disminuye gradualmente durante los últimos 20 días de la preñez, incrementándose este descenso en los 2 ó 3 días que preceden al parto (figura 67.4). Estas concentraciones de progesterona se correlacionan con los bajos niveles de actividad uterina hasta los días 2 y 4 antes del parto, y apoyan la explicación de la hipótesis del bloqueo de progesterona.

En la *yegua*, la concentración plasmática materna de progesterona se eleva inmediatamente después de la ovocitación hasta un máximo de 8-10 ng/mL entre los días 5 y 14, después de los cuales empieza a descender lentamente. Se produce una segunda subida rápida entre los días 35 y 45, y los niveles flutúan entonces entre 10 y 15 ng/mL hasta aproximadamente el día 120, en el que empiezan a disminuir lentamente hasta alcanzar 1 a 3 ng/mL en los días 150-200 de la gestación. El nivel permanece bajo hasta 10-13 días antes del parto, que es cuando se produce una tercera y última subida. Los niveles continúan elevándose en el momento de iniciarse el parto, pero caen rápidamente hasta menos de 1 ng/mL algunas horas despúes del nacimiento del potro (figura 67.5).

En la *cerda*, el principal lugar de producción de progesterona es el cuerpo lúteo, y la ovariectomía en cualquier período de la gestación produce el aborto. Sin embargo, las concentraciones encontradas en la arteria materna indican una secreción "no neta" dentro del comportamiento materno. Se ha observado que la concentración en la vena umbilical es sensiblemente superior a la arteria umbilical, lo que sugiere una secreción neta de progesterona dentro de la circulación fetal. La concentración de esta hormona en el plasma periférico permanece relativamente constante hasta 2-4 días antes del parto, y entonces disminuye de forma rápida (figura 67.6). La administración exógena de progesterona a cerdas intactas u ovariectomizadas prolonga el tiempo de la gestación.

En la *perra*, la concentración de progesterona empieza a descender de forma rápida entre 38-48 horas antes del parto, no naciendo los cachorros hasta que los valores están por debajo de 2 ng/mL. La bajada brusca de progesterona plasmática en el momento del parto es una parte importante dentro del proceso del parto en esta especie. La imposibilidad del 83 % de las perras de expulsar a los cachorros cuando los niveles de progesterona se mantienen entre 4 y 12 ng/mL durante la última

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

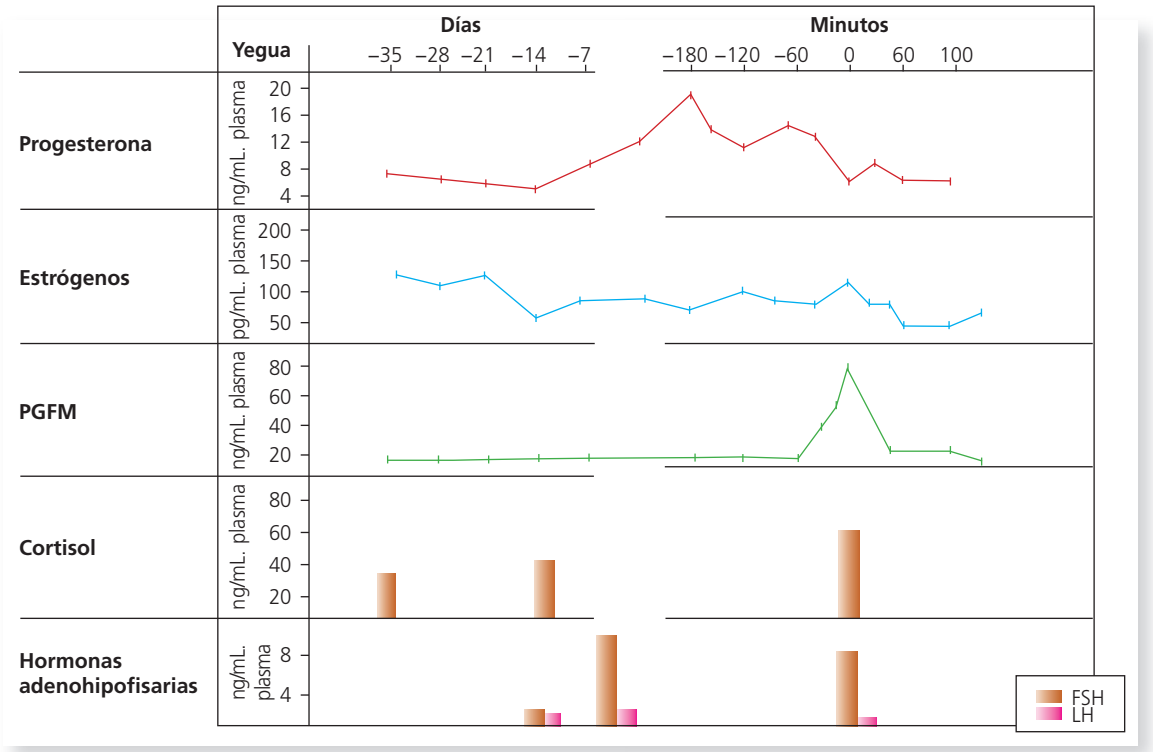


Figura 67.5 Resumen de los acontecimientos endocrinos que se presentan en la yegua antes y durante el parto.

semana de la gestación, sugiere que la retirada de la progesterona es un requisito previo necesario para la fase de expulsión en el parto normal. La inhibición de la secreción de progesterona antes del parto en la perra podría estar motivada por la secreción de una luteolisina. La $PGF_{2\alpha}$ puede que sea esta luteolisina, ya que inyecciones repetidas de prostaglandina provocan una drástica y, a veces permanente, reducción de los niveles de progesterona plasmática, tanto en perras preñadas como en no preñadas, y la expulsión prematura de los fetos en algunos casos.

Estrógenos

Durante la gestación en los animales domésticos, los estrógenos aumentan y llegan a su máxima concentración antes del parto (figura 67.3). Este nivel creciente de estrógenos durante la preñez favorece el crecimiento del miometrio, la síntesis de actomiosina y, en consecuencia, aumento de la capacidad de contracción del útero. Los estrógenos incrementan la actividad espontánea del miométrio y la repolarización rápida del potencial de la membrana. Durante las últimas horas o los últimos dias de la gestación, la influencia creciente de los estrógenos y la disminución de la progesterona favorecen la capacidad de contracción del miometrio.

En la *oveja*, la concentración de estrógenos no conjugados en la sangre materna permanece baja a lo largo de toda la gestación, aumentando únicamente durante las 24 horas previas al parto. La proporción de estrona, estradiol-17β y estradiol-17α en el plasma materno es aproximadamente 2-1-1, con los niveles sulfoconjugados superiores a los niveles de esteroides libres. Esto se debe, en parte, a la rápida sulfoconjugación que ocurre en la placenta. Los estrógenos conjugados aumentan tanto en el plasma materno como en el fetal en el periodo preparto. Debido a que la infusión de dexametasona en el feto provoca un aumento en la biosíntesis de estrógenos, parece poco probable que el aumento prepartum de estrógenos se produzca por un aumento en los precursores procedentes de los adrenes fetales; sin embargo, puede estar relacionado con la inducción glucocorticoidea de los enzimas placentarios.

En la *cabra*, los niveles de estrógenos maternos no conjugados son superiores a los encontrados en la oveja, y aumentan lentamente durante la preñez para incrementarse rápidamente antes del parto. Los principales estrógenos en el plasma, tanto fetal como materno, son estrona y estradiol-17α. Es posible que el aumento progresivo de los niveles de estrógenos en el plasma materno de la cabra se deba a una provisión de cantidades crecientes

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

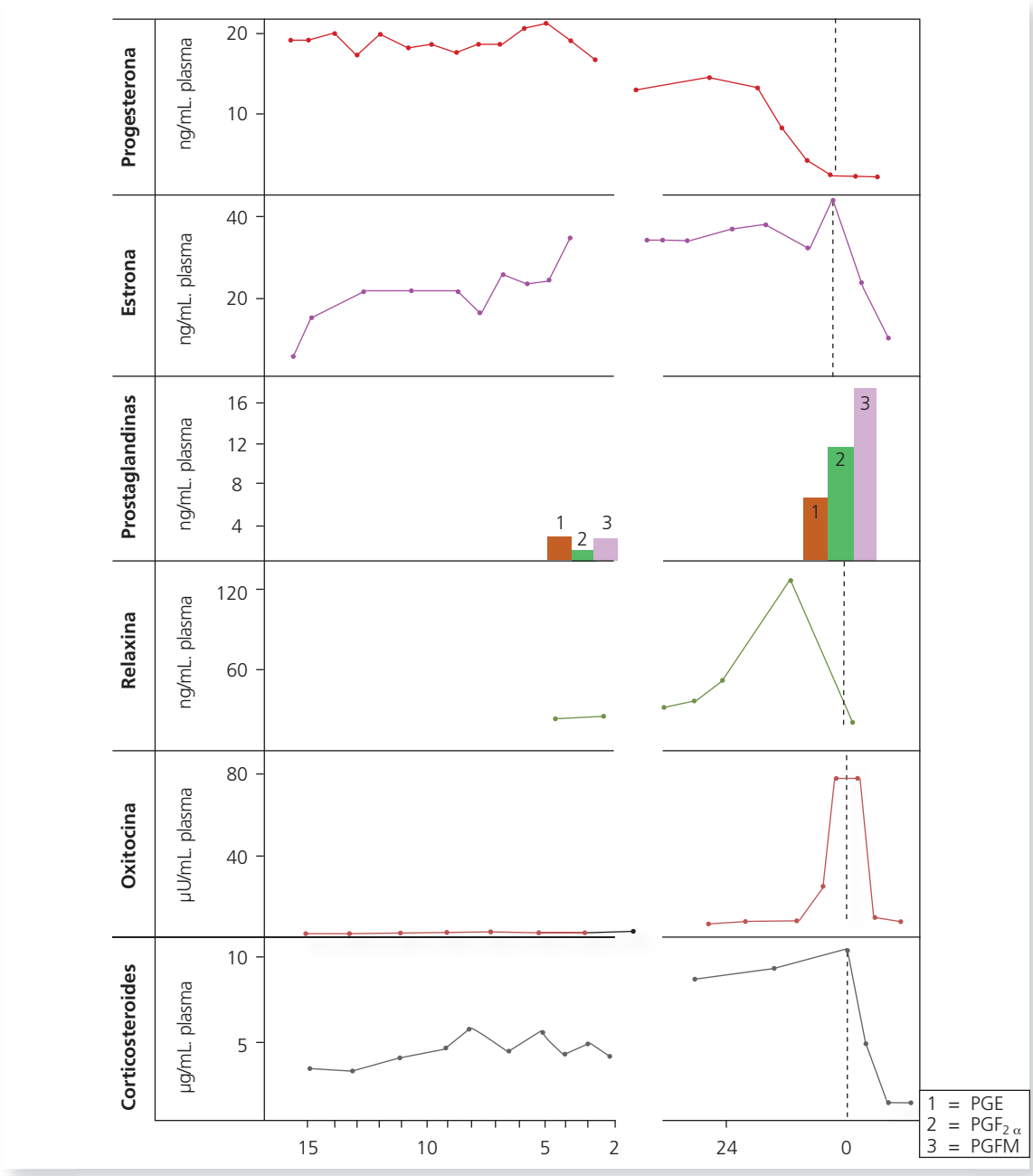


Figura 67.6 Resumen de los acontecimientos endocrinos que se presentan en la cerda antes y durante el parto.

de los precursores de las adrenales fetales. La infusión de cantidades fisiológicas de estradiol-17β en cabras preñadas aumenta los niveles de PGF en la vena útero-ovárica, y como consecuencia de ello se produce luteólisis y parto prematuro. Estos hechos sugieren que debe haber un incremento en el número de receptores del estradiol en el cotiledón materno. El mecanismo por el cual los estrógenos aumentan los niveles de PGF podría estar relacionado con cambios en la estabilidad de las membranas lisosomales de la placenta materna. Una actuación sobre los lisosomas con la liberación de hidrolasas se compaginaría fácilmente con la idea de que los estrógenos provocan separación de la placenta y de las membranas.

En la *vaca*, la excreción urinaria de estrógenos aumenta progresivamente durante los últimos meses de gestación. El principal lugar de producción de estrógenos es la placenta, y las concentraciones de estrógenos no conjugados en la vena útero-ovárica son superiores a las encontradas en la vena yugular. Los niveles de estradiol plasmático

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

aumentan de forma lineal desde aproximadamente 30 pg/mL a falta de 30 días para la finalización de la gestación, hasta aproximadamente 300 pg/mL cuando faltan dos días (figura 67.4). La concentración de estrona no conjugada es aproximadamente diez veces superior a la de estradiol.

En la *yegua*, tanto los estrógenos conjugados como los no conjugados se mantienen a niveles basales durante las cinco primeras semanas de la gestación, con un aumento pronunciado de los estrógenos conjugados durante la sexta semana. Este aumento es de origen ovárico y se cree que se produce por una estimulación gonadotrópica de los folículos secundarios, provocada por la aparición de la PMSG (gonadotropina del suero de la yegua preñada) en la sangre justo en ese momento. Después de la subida inicial, las concentraciones caen durante las siguientes semanas, pero vuelven a aumentar de nuevo alrededor de los días 70-80. Este segundo aumento refleja el comienzo de la secreción placentaria de estrógenos y el aumento progresivo de las concentraciones, tanto de los conjugados como de los no conjugados, presentes en el plasma periférico y en la orina, hasta alcanzar niveles máximos entre los días 200 y 250 de la gestación. Las concentraciones totales plasmáticas de estrógenos conjugados pueden llegar a ser de 400-600 pg/mL y comprenden los estrógenos fenólicos, la estrona y el estradiol-17β, así como los estrógenos no saturados del anillo beta, equilina y equilenina. Después del día 250 de la gestación, las concentraciones de todos estos estrógenos empiezan a descender y esta bajada continúa hasta el inicio del parto. Finalmente, las concentraciones caen hasta niveles por debajo de la línea basal algunas horas después del nacimiento del potro y la expulsión de la placenta (figura 67.5).

En la *cerda*, la concentración de estrógenos aumenta de forma contínua durante las tres semanas anteriores al parto, especialmente la concentración de estrona. Estas concentraciones se incrementan aún más el día del alumbramiento, para luego disminuir (figura 67.6).

En la *perra*, la concentración de estrógenos plasmáticos se mantiene en niveles muy bajos durante la gestación y aumenta paulatinamente a medida que llega el momento del parto. Esta baja concentración de estrógenos plasmáticos durante la gestación puede que sea debida a algún mecanismo que evite una subida de dicha concentración, ya que podría afectar de manera adversa en el feto. Así, se ha observado en diversos trabajos que, tanto la administración de dosis superiores a 90 mg/kg de benzoato de estradiol como la implantación de estradiol-17β, provocan una alta incidencia de muertes fetales intrauterinas cuando se administran estos estrógenos en las tres últimas semanas de la gestación.

Oxitocina

Los niveles de oxitocina se elevan bruscamente durante la segunda etapa del parto. La reacción uterina a la oxitocina aumenta durante la gestación. Resulta difícil asegurar si es del todo concomitante con la sensibilización creciente del útero por el estrógeno o si se debe a la desaparición del bloqueo de progesterona. No obstante, la mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que el útero se vuelve enormemente sensible a concentraciones bajas de oxitocina cerca del momento del parto. Trabajos en diversas especies indican que hay una liberación súbita de oxitocina justo antes de la expulsión final del feto (figura 67.7). En la *vaca* y en la *cerda*, se ha observado que la distensión vaginal causa un aumento de la liberación de oxitocina (figura 67.8). Tal vez sea esta la última señal que causa una liberación súbita de oxitocina, necesaria para la expulsión del feto. Su importancia en el comienzo del trabajo del parto es mínima, pero es importante en la terminación del mismo.

Prostaglandinas

La larga cadena de acontecimientos que inducen al parto en las distintas especies no tienen un único origen, pero sí un único final: la liberación de prostaglandinas (PG) y sus consecuencias.

Se ha demostrado la existencia de PG de las series E y F en los vasos sanguíneos umbilicales y placentarios durante la gestación a término o en el aborto espontáneo, no estando presentes en los vasos sanguíneos en estados iniciales de la gestación. Todo ello sugiere que las PG desempeñan un papel fisiológico importante en el inicio y desarrollo del parto, al igual que en el cierre espontáneo de los vasos sanguíneos umbilicales que sucede en el nacimiento.

Las PG son ácidos grasos con una cadena carbonada de 20 átomos de carbono que poseen una estructura cíclica de 5 carbonos, lo cual les ayuda a ser lipo e hidrosolubles. Esto permite a las PG moverse libremente a través de la membrana lipídica celular.

Las PG son compuestos muy activos que desempeñan funciones en diferentes tejidos del organismo; por norma, actúan y son degradadas en el mismo tejido donde fueron sintetizadas o en tejidos próximos a él. Cualquier exceso de PG se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

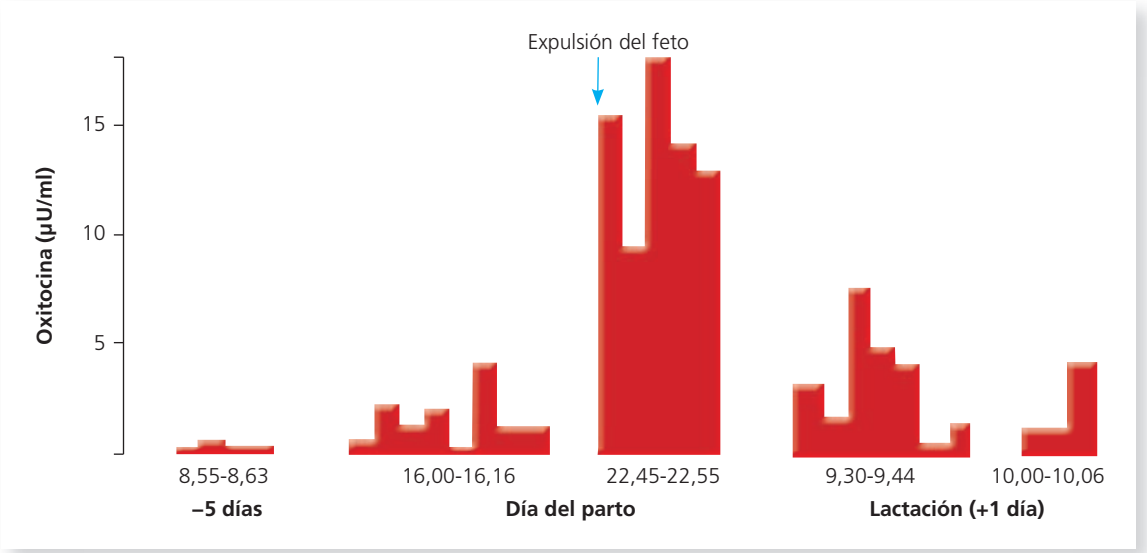


Figura 67.7 Cambios en la concentración plasmática de oxitocina durante el parto.

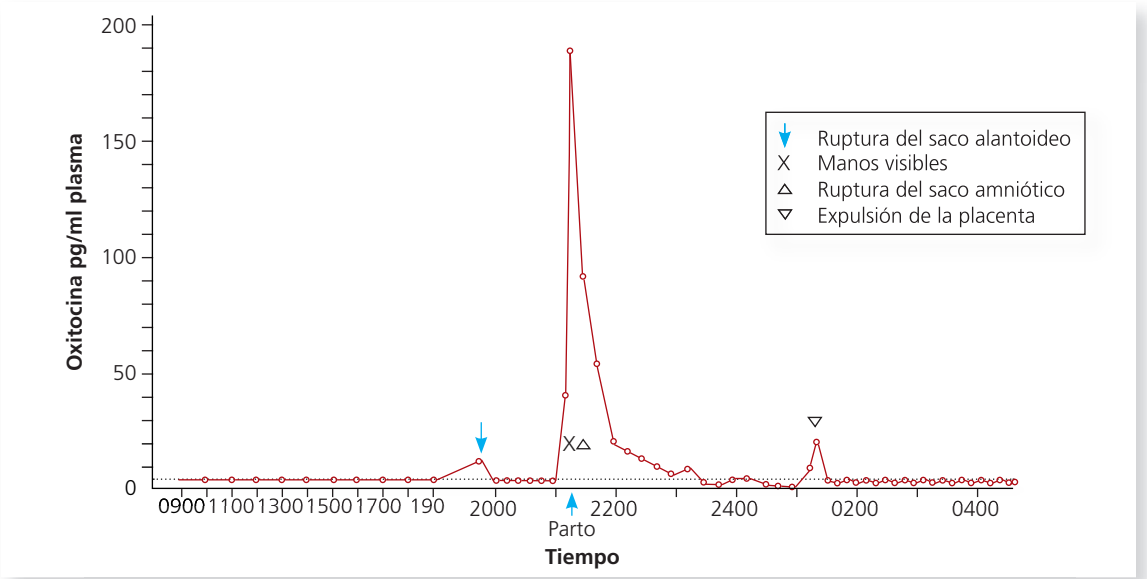


Figura 67.8 Concentraciones plasmáticas de oxitocina durante el parto en la vaca.

elimina por los pulmones en un solo paso. Debe quedar claro que el hecho de entender qué estimula la síntesis y liberación de $PGF_{2\alpha}$ en la gestación a término, supone comprender el mecanismo que desencadena el parto. La cantidad de $PGF_{2\alpha}$ sintetizada está controlada por la enzima lisosómica fosfolipasa A_2. La fosfolipasa A_2 inactiva, presente en los lisosomas, es activada por un aumento de la relación estrógenos/progesterona, bien sea por una caída de los niveles de progesterona, bien por un aumento de los estrógenos, o bien, lo que es más común, por ambos cambios.

La *vaca* y la *oveja*, especies en las que la fuente de estrógenos y progesterona en la gestación a término es la placenta, y la *cabra*, cuya fuente de progesterona es el cuerpo lúteo, presentan la enzima placentaria 17-α-hidroxilasa, activada por el cortisol fetal transformando la progesterona en estrógenos. Este aumento en el nivel de estrógenos hace que se active la enzima fosfolipasa A_2. Una vez activada, libera ácido araquidónico de los depósitos fosfolipídicos. Este, por acción de la enzima prostaglandín-sintetasa, se transforma en compuestos de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

gran actividad biológica, como los tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina.

El éxito del parto no solo depende de las contracciones del músculo liso uterino, sino también de los cambios en las fibras colágenas del tejido conectivo inelástico del cérvix, que hacen que este sea lo suficientemente distensible como para permitir el paso del feto sin dañarlo.

Normalmente, el reblandecimiento del cérvix y las contracciones uterinas ocurren a la vez, ya que ambas responden a la liberación de PG. En suma, las PG estimulan las células musculares lisas para desarrollar áreas especiales de contacto, "unión por aposición", lo que convierte al músculo en una red sobre la cual pasan los impulsos eléctricos para estimular contracciones coordinadas. Además, en especies en las cuales la gestación se mantiene a término por la progesterona del cuerpo lúteo, como en la *cabra* y en la *cerda*, la $PGF_{2\alpha}$ endometrial contribuye a la iniciación de la luteólisis.

Durante el parto inducido con $PGF_{2\alpha}$ se ha observado una caída significativa de progesterona y un marcado aumento de los niveles de estradiol, siendo los cambios en las concentraciones de estas hormonas mayores que cuando el parto era inducido por oxitocina.Todo esto puede sugerir que la PG puede tener un efecto sobre la producción de estrógenos por estimulación de la adenilciclasa.

En la *oveja*, la fuente placentaria de PGF son los cotiledones maternales. En la *cabra*, la regresión del cuerpo lúteo que conduce al parto resulta de la liberación de $PGF_{2\alpha}$ de los cotiledones maternos, observándose que la caída en los niveles de progesterona antes del parto coincide con, o va precedida de, la aparición de cantidades significativas de PGF en la vena útero-ovárica que drena el cuerno ipsilateral al cuerpo lúteo. En la *vaca*, se produce una mayor liberación de PG en la vena uterina tras el descenso de los niveles de progesterona. En esta especie, se produce después del parto una liberación mantenida de $PGF_{2\alpha}$, observándose que dura de una a cuatro semanas.

Se ha demostrado en la *oveja* que la concentración de PGF en la vena útero-ovárica se incrementa como respuesta a una distensión vaginal o cervical. Debido a que la distensión vaginal estimula la liberación de oxitocina, se ha investigado la posible existencia de una relación temporal entre los niveles de oxitocina en el plasma yugular y los niveles de PGF en el plasma de la vena útero-ovárica como respuesta a la distensión vaginal y se ha encontrado una relación muy próxima entre ellos, más aún: la infusión de oxitocina provoca la liberación de PGF en la vena útero-ovárica. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la distensión produce aumento de los niveles de PGF a través de una liberación refleja de oxitocina; la liberación de oxitocina en respuesta a la distensión vaginal es dependiente del estradiol y está inhibida por la progesterona. Los cambios hormonales que se producen al final de la gestación facilitarán la liberación, tanto de oxitocina como de PGF. Parte de la PGF liberada durante el parto se escapa del metabolismo, apareciendo niveles significativos de esta hormona en el plasma arterial. La PGF arterial puede entonces actuar directamente sobre el miometrio y estimular la liberación de oxitocina, pudiendo existir un efecto de retrofuncionalidad positiva entre estas substancias. Estos datos sugieren que la PGF puede ser un requisito previo para la iniciación del parto, que en condiciones normales la oxitocina desempeña un papel muy importante en la segunda fase del parto, y que la liberación de oxitocina y PGF después del parto o de la expulsión del feto pueden facilitar la expulsión de la placenta y de la involución uterina.

En la *yegua*, las PG son esenciales para un parto normal, estando principalmente involucrada la PGF en la estimulación de las contracciones miometriales, mientras que la PGE ayuda a mantener la actividad del "ductus arteriosus" y a controlar las circulaciones fetal y placentaria.

Relaxina

Otra hormona que presenta altos niveles en el momento del parto es la relaxina, cuya función es ensanchar el canal del parto por movilización de las articulaciones sacroilíacas. Esta hormona produce la relajación de los ligamentos y músculos relacionados que rodean al canal pélvico, lo cual permite que el feto lo expanda hasta el límite de su capacidad. La relaxina actúa sobre los tejidos conectivos induciendo una despolimerización enzimática de los componentes coloidales. Además, esta hormona, de carácter polipeptídico, inhibe las contracciones uterinas. Resulta significativo que, mientras se produce un descenso de un inhibidor potencial del miometrio días antes del parto, como la progesterona, comienza a incrementarse un segundo inhibidor, como la relaxina. Los efectos de la relaxina sobre la contractilidad uterina se pueden distinguir facilmente de aquellos de la progesterona; así, la relaxina exógena ejerce un efecto rápido inhibitorio sobre el miometrio, mientras que la progesterona, en aquellas situaciones en que es efectiva, presenta un intervalo de actuación entre ocho y doce horas.

Al final de la gestación, la relaxina es capaz de mantener la quiescencia uterina, es decir, la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

supresión de la actividad espontánea, mientras que el descenso de progesterona permite el desarrollo de la sensibilidad a la oxitocina. Por tanto, se ha propuesto que la relaxina dirige el control de la actividad miométrica al final de la gestación de una manera coordinada, mientras que se impide la actividad espontánea.

En la *cerda* y en la *vaca*, la relaxina, que es producida por el cuerpo lúteo, se encuentra en franco declive el día del parto, aunque se segrega una cantidad considerable justo un día antes. Es muy probable que la secreción de esta hormona esté estimulada por la $PGF_{2\alpha}$, liberada con anterioridad, ya que la secreción de relaxina se induce fácilmente con prostaglandina exógena.

En la *yegua*, *perra* y *gata*, la placenta es la fuente de secreción de relaxina. En estas especies, se empiezan a producir cantidades significativas de relaxina durante la primera parte de la gestación, manteniéndose su concentración durante el parto. Es posible que esta hormona sea importante en estas hembras para el mantenimiento de la gestación, actuando de modo sinérgico con la progesterona.

Corticoides

Los corticoides adrenales se elevan inmediatamente antes del parto en el plasma materno, pero el efecto total sobre el proceso puede ser insignificante. Esto contrasta con la función importante de la corteza adrenal fetal.

En la *oveja*, el cortisol materno, aunque se encuentra presente en el momento del parto, no parece que tenga una influencia decisiva en el desencadenamiento del mismo. Por el contrario, el cortisol fetal probablemente induce la presencia de la 17-α- hidroxilasa y provoca la actividad del carbono-17 y 20 liasa en la placenta, disminuyendo la secreción de progesterona en el final de la gestación.

En la *yegua*, las concentraciones de cortisol en el líquido amniótico aumentan durante la segunda mitad de la gestación, a pesar de que no se producen cambios significativos en el cortisol plasmático materno y fetal en ese mismo tiempo. Este cortisol es probablemente de origen fetal, pero su aumento es tan ligero que, posiblemente, no sea parte fundamental entre los mecanismos iniciales del parto.

En la *cerda*, los corticoides maternos no parece que tengan una influencia decisiva en el desencadenamiento del parto, aun cuando se encuentran presentes unas veinticuatro horas antes de la expulsión de los lechones.

En la *perra*, los altos niveles de corticoides encontrados el día anterior al parto y su correlación con el hecho de que las hembras se encuentran ese día muy quietas, inactivas y aletargadas, hacen pensar que las elevaciones *prepartum* de los corticoides no son consecuencia de un estrés, sino parte del mecanismo fisiológico del parto.

ACTIVIDAD DEL ÚTERO

El útero está compuesto de los cuernos uterinos, el cuerpo del útero y el cuello del útero o cervix. El útero es la estructura dentro de la cual se implanta el óvulo fertilizado para desarrollarse durante la gestación. Está formado por tres capas de tejido: una capa externa de tejido conectivo o perimetrio, una capa media y gruesa de músculo liso que se conoce como miometrio, y una capa interna de mucosa o endometrio. Durante la gestación, el miometrio se relaja y se acomoda al desarrollo del producto de la concepción, mientras que al final de la gestación proporciona las contracciones tónicas-rítmicas del parto, facilitando la expulsión del contenido uterino. Muchos de los acontecimientos miometriales de la gestación y el parto responden a la relación entre estrógenos y progesterona circulante.

La función del cuello uterino es también importante en la gestación y en el parto. Durante la gestación, el cervix es duro y sostiene firmemente el contenido uterino. Unos días antes del parto, comienzan los procesos bioquímicos de maduración cervical, junto con otros procesos miometriales, hasta que el tejido cervical se dilata completamente en el momento del parto. Una exacta cooperación entre miometrio y cérvix es esencial para una función uterina normal, y el fallo de esta relación es causa de trastornos en la madre y el feto.

CONTRACTILIDAD DEL MIOMETRIO

El miometrio está compuesto de células musculares lisas embebidas en tejido conectivo, el cual facilita la transmisión de la fuerza contractil generada por las células musculares individuales. Las células musculares no se encuentran aisladas, sino que se comunican unas con otras por medio de "uniones de hendidura" o "uniones gap". Estas uniones de hendidura sincronizan la función miometrial conduciendo el estímulo electrofisiológico durante el parto. Al final de la gestación, cuando aparecen las contracciones y la maduración cervical, las uniones de hendidura del miometrio incrementan considerablemente en número y tamaño hasta el comienzo del parto. Se ha observado que la formación de las

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

uniones de hendidura está estrechamente relacionada con la concentración de receptores de estrógenos (que incrementan su formación) y de receptores de progesterona (que la disminuyen), más que con los niveles de esteroides circulantes. Además de los efectos hormonales, parece ser que también afecta a esta formación el efecto de estiramiento de la pared uterina producida por el crecimiento del feto.

Este incremento en la formación de uniones de hendidura antes del parto está en correlación con un aumento en la actividad eléctrica y en las propiedades de conducción del miometrio. Todo esto, unido a la respuesta a estrógenos, oxitocina y otras hormonas, son acontecimientos estimulantes que en su conjunto dirigen a un incremento de la contractilidad del miometrio durante el parto. La existencia de estas uniones funcionales entre células miometriales individuales es esencial, ya que las células musculares lisas no se organizan en fibras, fibrillas y sarcómeros como en el músculo esquelético. Esta organización, altamente flexible, permite al útero generar la fuerza sin seguir un eje obligatorio y pudiendo adoptar, de hecho, cualquier forma para acomodarse al feto en distintas posiciones y tamaños durante el parto.

En el caso del miometrio, como en otros músculos lisos, la importancia de las distintas fuentes de calcio miometrial bajo un determinado ambiente endocrino y durante el parto es fundamental. En preparaciones de retículo sarcoplásmico de miometrio bovino y humano, se ha observado que la progesterona, hormona que deprime la contractilidad uterina, y el AMPc promueven la captación del calcio por el retículo sarcoplásmico; mientras que la $PGF_{2\alpha}$ y la oxitocina, hormonas estimulantes del músculo liso miometrial, la bloquean, aumentando así el nivel de calcio libre en el citosol. La oxitocina ha demostrado ser un inhibidor del sistema ATP-asa calcio-magnesio de la membrana plasmática, mientras que las prostaglandinas pueden actuar modificando la permeabilidad de la membrana al calcio y aumentando así el flujo de calcio al interior de la célula. Estos hechos sugieren que la $PGF_{2\alpha}$ y la oxitocina incrementan los niveles de calcio intracelular, y de esta manera se comportan como estimulantes de la contractilidad miometrial, mientras que la progesterona y el AMPc deprimen la actividad miometrial al disminuir los niveles de calcio intracelular.

Si bien el calcio constituye un mediador celular indispensable para la contracción, el AMPc posee una función relajante. La acción del AMPc se realiza en una doble vertiente:

– Por un lado, disminuye los niveles de calcio celular libres al activar la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico.
– Por otro lado, provoca la fosforilización de la miosincinasa, por medio o intermedio de una cinasa dependiente del AMPc. Esta fosforilización inhibe la actividad enzimática de la miosincinasa al disminuir su afinidad por el complejo calcio-calmodulina.

La fosforilización/defosforilización de la cadena ligera de la miosincinasa sugiere una doble relación:

– Cuando se produce la fosforilización de la cadena ligera de la miosina, se genera la interacción actina-miosina y el estado contractil del músculo aumenta. Si la miosincinasa es fosforilada y disminuye su actividad, se produce menor fosforilización de la cadena ligera de la miosina y el músculo se relaja.
– Cuando la miosincinasa es defosforilada, su actividad aumenta y, por tanto, se incrementa la fosforilización de la cadena ligera de la miosina y la contractilidad del miometrio.

Los niveles celulares de AMPc dependen de la actividad de dos enzimas: la adenilciclasa, que promueve la sintesis de AMPc, y la fosfodiesterasa, que degrada el AMPc. Muchas de las hormonas y neurotransmisores que producen relajación miometrial actúan a traves del AMPc como mensajero intracelular. Estas sustancias actúan bien activando la adenilciclasa, como los agonistas β-adrenérgicos y la relaxina, o bien inhibiendo la fosfodiesterasa, como ocurre con la teofilina, papaverina u óxido nítrico. De esta manera, el calcio y el AMPc regulan la actividad contractil miometrial y actúan como segundos mensajeros de las hormonas y neurotransmisores que influyen sobre su actividad.

CONTRACCIÓN UTERINA

Al final de la gestación, el útero está sobredistendido y la excesiva elongación de la fibra muscular motiva su excitación; la dilatación excéntrica del útero provoca la aparición de contracciones. La sobredistensión del útero es considerada como uno de los factores más importantes en la puesta en marcha del parto. La elongación de la fibra muscular uterina determina una multiplicación de su actividad contráctil y de su respuesta a la oxitocina.

La respuesta contractil de la fibra uterina a la elongación puede deberse a su capacidad de producir prostaglandinas en estas condiciones. Se ha comprobado que tiras aisladas de útero segregaban prostaglandinas al ser estiradas, sustancias que como se sabe son altamente oxitócicas. Al cesar la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

elongación, decrece la concentración de aquellas. Las contracciones aparecen ya al final de la gestación, antes de que el parto comience, y reciben el nombre de contracciones de *Braxton-Hicks*.

Diversos estudios han demostrado que la contractilidad uterina depende de un desquilibrio sodio/potasio a ambos lados de la membrana de la miocélula del útero. Normalmente, la célula contiene más potasio que los líquidos intersticiales; inversamente, estos tienen más sodio que aquella. La progesterona absorbe ese catión al interior de las células. Para compensar esta entrada de sodio, un equivalente de potasio sale al exterior y se produce así un equilibrio de las diferencias sodio/potasio de dentro afuera de la célula. Con esto, el potencial de la membrana y la excitabilidad celular se hacen menores. Un descenso de progesterona, con un predominio absoluto o relativo de estrógenos, produce el fenómeno contrario: aumento del potasio intracelular y del sodio intersticial. La consecuencia es la aparición de un incremento en la excitabilidad muscular del miometrio. Esta es la causa del fenómeno ya conocido desde antiguo de que la progesterona seda la fibra muscular uterina, mientras que los estrógenos la excitan. Un desequilibrio estrógeno/progesterona, en el sentido de predominio de los primeros, es una de las causas que se producen como desencadenante del parto (figura 67.9).

Es muy probable que el parto comience porque la elongación de la fibra muscular llegue a cambiar el potencial de la membrana. Se ha comprobado que el intercambio iónico más importante en la contracción uterina es el aumento de la concentración de calcio en la miocélula, ya que este ión aumenta la actividad ATP-asa de la miosina, destruyendo el ATP que se interpone entre ella y la actina, único obstáculo para que se inicie la contracción. La ATP-asa desdobla el ATP en ADP y fosfato inogánico, aunque en determinadas circunstancias puede formar 3,5 AMPc, que produce relajación. Se plantea así la hipótesis de que, durante la gestación, el ATP se degrada poco y se convierte en 3,5 AMPc por la acción de la adenilciclasa activada por la progesterona, manteniéndose así un estado

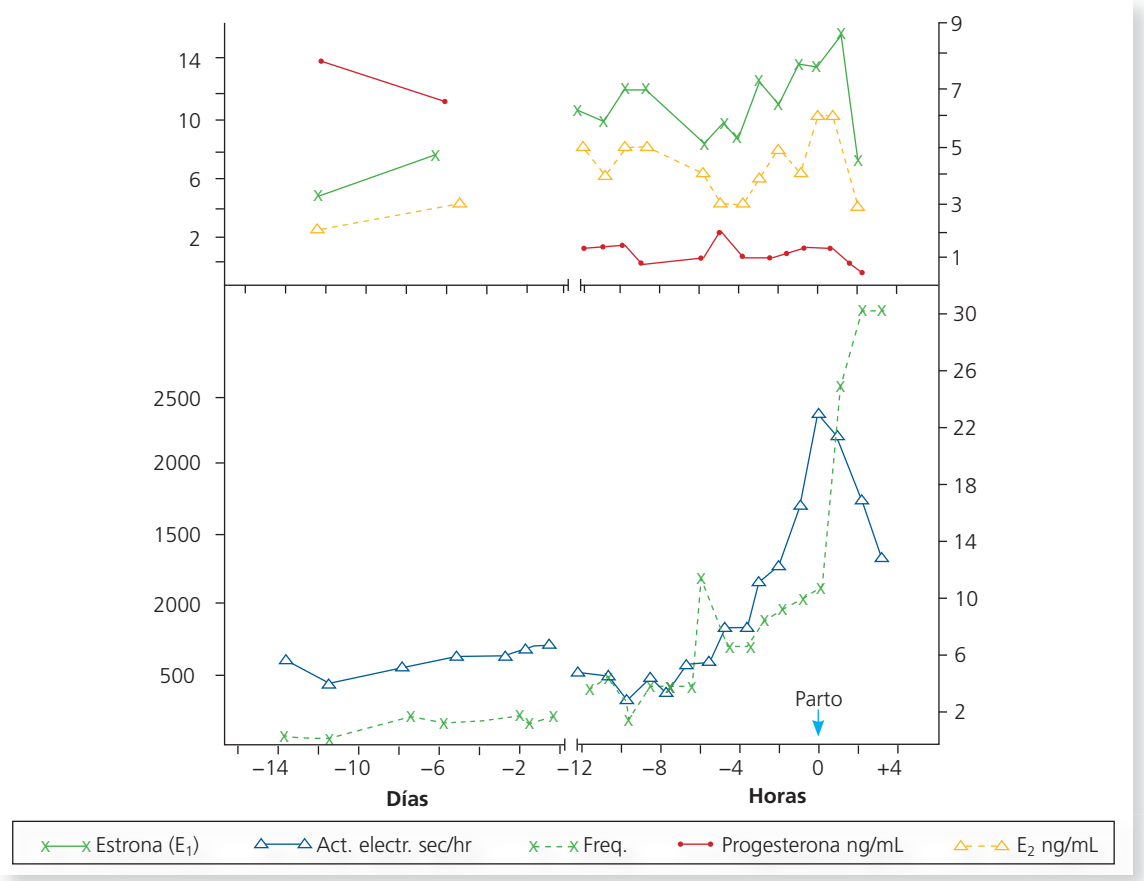


Figura 67.9 Concentración plasmática de progesterona, estrona (E_1) y estradiol 17β (E_2) y su correlación con la actividad uterina durante el parto (Ellendorff y Taverne, 1979).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de relajación. Al final de la gestación, aumenta la concentración de calcio intracelular por pérdida de la polaridad de la membrana. Esta concentración activa la ATP-asa, destruyéndose ATP en forma de ADP y fosfato inorgánico, iniciándose la contracción uterina y el parto.

FUNCIÓN DEL FETO

Hipócrates (460 a. C.) sugirió que, llegada su hora, el feto pone su pie contra el fundus del útero y empuja para producir su propio alumbramiento. De hecho, el concepto de que el feto es responsable de su propio nacimiento se mantuvo hasta el siglo XVI, cuando el anatomista italiano Fabrizi d'Acquapendente expuso la idea de que la expulsión del feto se debe a la acción del útero por sí mismo, extendiéndose así el concepto de que la madre es la responsable de la iniciación del parto. Es a mediados del siglo XIX cuando se empieza a hablar de que el feto podría ser el responsable de esa iniciación, y así, un libro de texto publicado por Spiegelberg en 1882, decía: "*la razón por la cual se inicia el parto a un tiempo definido, que varía de todas maneras entre una y otra especie, no debe ser buscada en el útero y en los cambios que este soporta, sino en el feto, debiéndose a la maduración de este último el que se inicie la señal para empezar el parto*". Por tanto, la importancia de la relación entre la maduración del feto y los factores capaces de iniciar su expulsión ya fueron propuestos hace más de un siglo. Pero el concepto de que el feto es el responsable de la iniciación de su propia expulsión no debe ser considerada como irracional; más aún, es absolutamente vital para la supervivencia de la futura descendencia de las especies de animales de menor desarrollo en la evolución genética que los recién nacidos estén suficientemente maduros en el momento del nacimiento para poder desarrollarse por sí mismos. En cualquiera de las especies, la mortalidad neonatal aumenta gravemente en los extremos, refiriéndonos al peso del feto al nacer o bien a su periodo de gestación, y tanto la prematuridad como la postmaturidad van a suponer grandes problemas para los neonatos. Por lo tanto, es razonable pensar que la maduración del feto ha de estar unida a la iniciación del parto. Podría sugerirse que la maduración de las funciones corporales que son esenciales para la supervivencia postnatal se encontrarán activadas por los mismos mecanismos que provocan el parto.

Pero volvamos de nuevo a recordar los hechos históricos que llevan a la conclusión de que es el feto y no la madre el responsable del parto. En el año 1936, Lovatt-Evans sugería la idea de que el momento del parto "*debe ser iniciado por un efecto intrínseco o fetal más que por cambios uterinos*". Esta hipótesis pudiera estar influida por una publicación de Percy Malpas, quien, trabajando en obstetricia en Liverpool, hizo algunas observaciones sobre el papel que juega el feto humano en la iniciación del parto. En 1933, Malpas publicó un trabajo muy bien documentado sobre una serie de casos de gestación en mujeres que se habían complicado con anencefalia; la mayoría de estos casos presentaron una media de gestación de 327 días, cuando lo normal es de 280 días. Debido a la asociación de una madurez unida a una anencefalia, *Malpas* concluyó que "*el periodo de la iniciación del parto está determinado por el feto y que los sistemas adrenales, hipofisarios y nerviosos del feto, quizá en combinación unos con otros, son los responsables de actuar excitando la acción músculo neuronal que provoca su mecanismo de expulsión*". Esta teoría, expuesta por *Malpas*, se rechazó totalmente.

En la actualidad, la conclusión a la que se ha llegado acerca del papel que desempeña el feto en la iniciación del parto proviene de estudios realizados en la oveja, cabra y vaca. Granjeros de Idaho se dieron cuenta de que las ovejas que estaban pastando en las montañas en determinadas épocas del año tenían un periodo de gestación más prolongado y que terminaba con la muerte del feto mientras intentaban provocar su expulsión, lo cual se debía a que los fetos tenían pesos dos o tres veces superiores a lo normal. Binns (1963) pudo relacionar estas alteraciones con una semilla del *Veratrum californicum* con la que se alimentaban las ovejas durante la primera parte de su gestación. El alcaloide presente en esta semilla, aunque no provocaba ningún daño a la madre, producía una atrofia de la hipófisis y de las glándulas adrenales del feto. Casi al mismo tiempo, *Holm y Short* (1962) observaron gestaciones prolongadas en vacas de raza Holstein y Guernesey, como consecuencia de malformaciones genéticas que motivaban en el feto hipófisis hipoplásicas o aplásicas, y atrofia de las adrenales. Estas vacas, con gestación prolongada, mantienen niveles plasmáticos altos de progesterona, y siendo su útero insensible a la oxitocina y si los fetos nacen por medios quirúrgicos, son débiles y suelen morir en estado hipoglucémico.

En 1965, *Liggins* desarrolla una técnica que permite realizar hipofisectomías y adrenectomías en fetos de ovejas, observando que la extirpación de la hipófisis fetal, aproximadamente a los cien días de gestación, provocaba la continuación de la preñez más allá de su tiempo normal. En es-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tudios posteriores, *Liggins* encontró que, tanto la hormona sintética adrenocorticotropa (ACTH) como los glucocorticoides, provocaban un parto prematuro cuando se infundían dentro del feto, resaltando la influencia del eje hipófisis-adrenales-feto en la iniciación del parto. El aumento de los glucocorticoides fetales está acompañado temporalmente de un incremento de la secreción de $PGF_{2\alpha}$ y de estrógenos por el placentoma de la oveja; además, la producción de progesterona se reduce. Estos niveles hormonales preceden a las contracciones del miometrio (figura 67.10). Experimentalmente, cuando se infunden pequeñas cantidades de un glucocorticoide potente, como la dexametasona en la circulación fetal, se provocan los cambios hormonales anteriormente citados y el parto. En forma semejante, si se administran cantidades máximas de dexametasona a la madre se inicia el parto en ovejas, cabras y yeguas.

La implantación de catéteres flotantes en la arteria carótida y en la vena yugular en el feto y en la madre, sin interferir con el desarrollo normal de la gestación o el posterior proceso de alumbramiento, ha permitido obtener muestras de sangre procedentes de fetos y madres durante los últimos periodos de la gestación. Siguiendo esta metodología, se ha podido comprobar cómo la concentración plasmática de corticosteroides aumenta antes del parto, tanto en el feto como en la madre, aunque es mucho más manifiesta en aquel (figura 67.11).

En las hembras con varias crías ha sido más difícil adquirir datos experimentales definitivos sobre la influencia del feto en el inicio del parto. En la cerda, se ha demostrado que un parto prematuro se podría conseguir con la administración de ACTH a un número suficiente de fetos. Más aún, la decapitación o la hipofisectomía fetal, entre los días 40 y 50 de la gestación, prolonga la duración de la misma hasta 120 días, pero si permanece intacto un solo feto, la duración de la preñez es normal.

En **conclusión**, es probable que la causa del parto sea una combinación de múltiples factores,

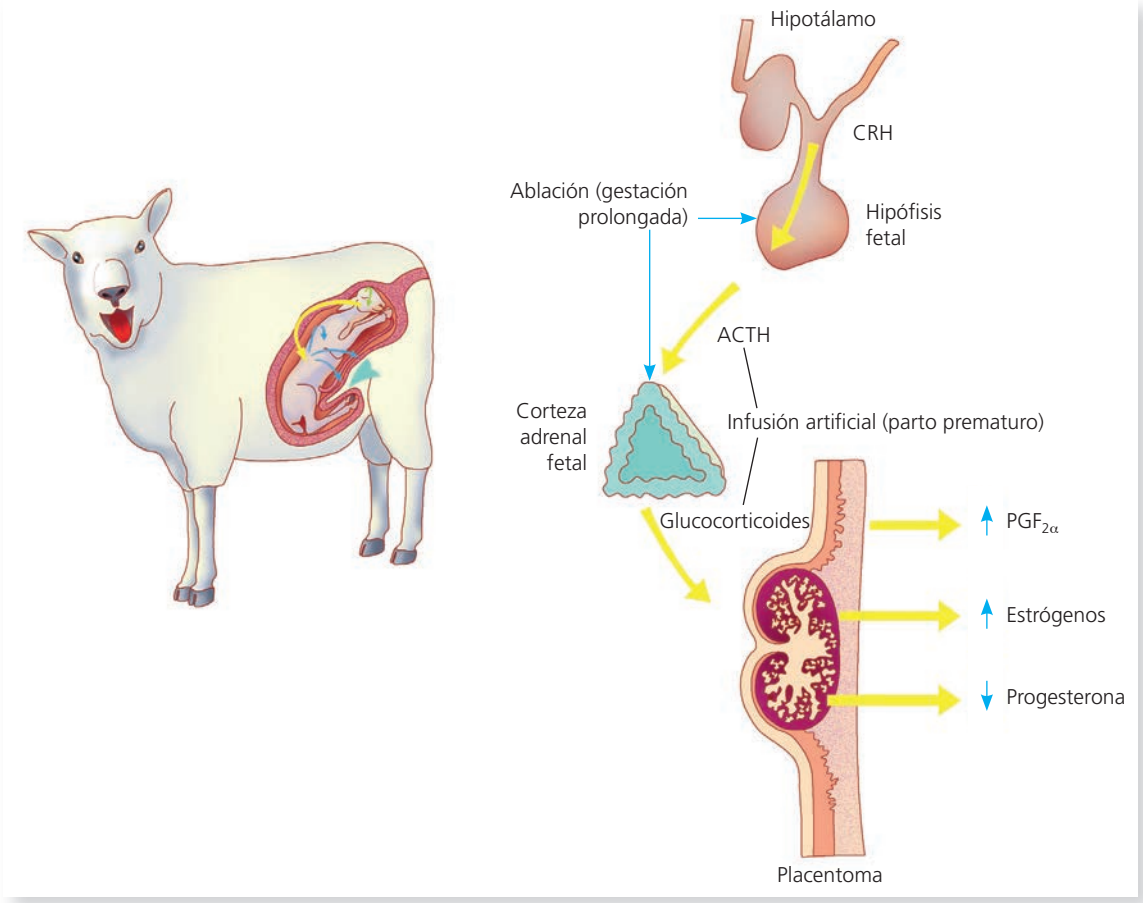


Figura 67.10 Mecanismos fetales del inicio del parto. El eje fetal hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal aumenta la secreción de glucocorticoides. La placenta por acción de estos libera PGF2α y estrógenos, y disminuye la producción de progesterona. La administración de ACTH o de glucocorticoides produce un parto prematuro (Liggins, 1982).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

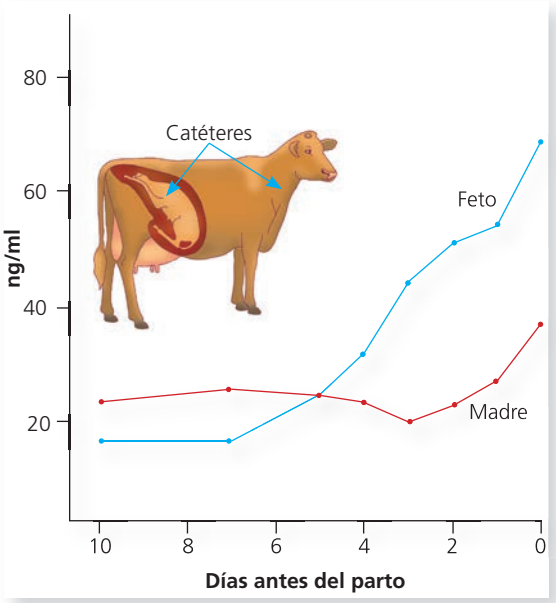


Figura 67.11 Cambios en la concentración plasmática de corticosteroides fetales y maternos días antes del parto.

de los cuales algunos destacan más en una especie que en otra. En los animales domésticos, debe centrarse la atención en la función de los corticoides fetales que actúan en el útero y la placenta causando un aumento de la secreción de estrógeno y $PGF_{2\alpha}$. La PGF haría entonces descender la secreción de progesterona. El miometrio, dominado por el estrógeno pero privado de progesterona, respondería a la PGF, y así comenzaría el trabajo del parto. La efusión final de oxitocina culmina el parto, y este podría producirse por un reflejo neuroendocrino que tiene su origen en la estimulación del conducto genital por el feto y en el que participa el sistema hipotálamo-neurohipófisis (figura 67.12). Pero no podemos considerar como esencial a la oxitocina porque, cuando no hay hipófisis, puede producirse el parto, probablemente debido a efectos compensadores de los otros mecanismos. En la hembra gestante, todas estas fuerzas actúan juntas de forma integrada y coordinada para inducir el parto.

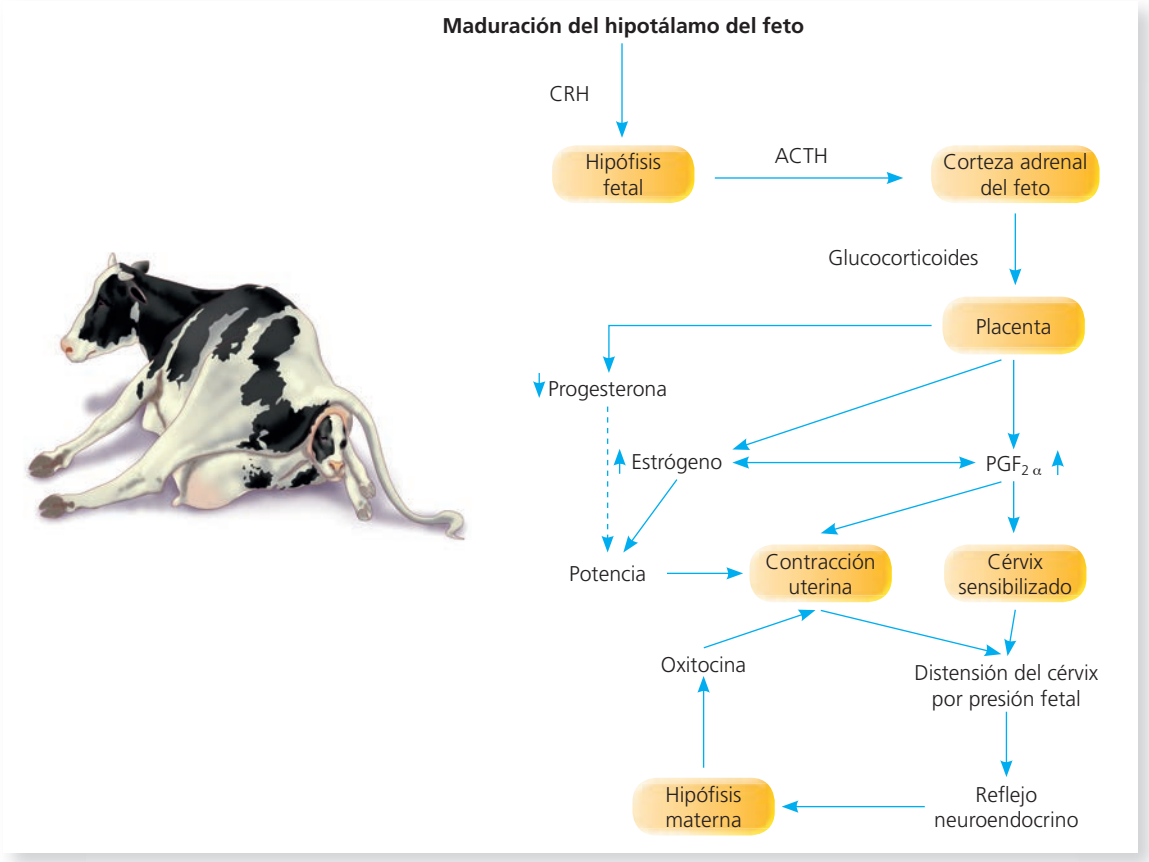


Figura 67.12 Esquema de los mecanismos fetales que controlan el parto.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Challis, J.R.G. "Endocrinology of late pregnancy and parturition". En: *Reproductive Physiology III*. 1980. University Park Press, Baltimore.
- Ellendorff, F.; Taverne, M. y Smidt, D. *Physiology and control of parturition in domestic animals*. 1979. Elsevier, Amsterdam.
- García Sacristán, A. "Fisiología y control del parto en los rumiantes". En: *Tratado de veterinaria práctica*. 1988. Luzán 5 S.A. de Ediciones, Madrid.
- Huszar, G. *The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor*. 1986. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Liggins, G.C.: "The fetus and birth". En: *Reproduction in mammals: 2. Embryonic and fetal development.* 1982. Austin, C.R. y Short, R.V. (eds.). Cambridge University Press.
- Rutter, B. y Russo, A.F. *Fundamentos en la fisiología de la gestación y parto en los animales domésticos*. 2002. Eudeba, Buenos Aires.
- Senger, P.L. "Phathways to pregnancy and parturition". *Current Conceptions, Inc*. Redmond, Oregón. 2012.
- Thorburn, G.D. "Physiology and control of Parturition : reflections of the past and ideas for the future". *Anim. Reprod*. Sci., 2:1-27. 1979.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 68

Fisiología de la lactación

Dolores Prieto Ocejo

Contenidos:

- **Anatomía funcional de la glándula mamaria.**
- **Fase de desarrollo de la glándula mamaria: mamogénesis.**
- **Fase secretora de la glándula mamaria: lactogénesis.**
- **Mantenimiento de la lactación: galactopoyesis.**
- **Expulsión de la leche: reflejo de succión.**
- **Anestro lactacional.**
- **Cese de la actividad secretora e involución de la GM.**
- **Significación fisiológica del calostro para el recién nacido.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La lactación o lactancia es la fase final del ciclo reproductor completo de los mamíferos. En casi todas las especies, los recién nacidos dependen de la leche materna durante el período neonatal; en la mayoría, las crías dependen de la misma durante un período de tiempo considerable. Una lactancia adecuada es, por tanto, esencial en el proceso reproductor y la supervivencia de las especies; además, desde el punto de vista biológico, las alteraciones en la lactancia pueden constituir una causa de fracaso de la reproducción tan importante como lo son los trastornos en el apareamiento o la ovulación. La leche proporciona al recién nacido una fuente de nutrientes, así como también una protección frente a las infecciones, debido a las inmunoglobulinas y otros elementos antibacterianos presentes en la leche. Además, existen otros componentes significativos en la misma, como pueden ser las hormonas y los elementos traza.

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La forma más avanzada de desarrollo de la glándula mamaria (GM) se encuentra en los Eutheria o mamíferos placentarios. En general, las variaciones en número, estructura y posición de las GM derivan de presiones del proceso de evolución relacionadas con el número y madurez relativa de las crías. El número de glándulas mamarias varía desde un mínimo de 2 en la mujer, hasta 25 en la zarigüeya. En general, el número, localización y estructura varía según las especies (figura 68.1):

1) GM pareadas múltiples (4-6) distribuidas a lo largo de la pared torácica y la pared abdominal (perra, gata, cerda, coneja, rata y ratona).
2) Un par de GM en la región pectoral (primates, elefante y murciélago).
3) Un par de GM en la región inguinal (oveja, cabra, yegua).
4) Dos pares de GM en la región inguinal (vaca y cierva).

La GM es una glándula de tipo lóbulo-alveolar y origen ectodérmico. Está compuesta de un parénquima secretor y un estroma de tejido conectivo. La leche se forma en los ácinos glandulares, que se disponen de forma circular, con su polo apical orientado hacia una luz o lumen formando una vesícula o saco pequeño que se denomina **alveolo**

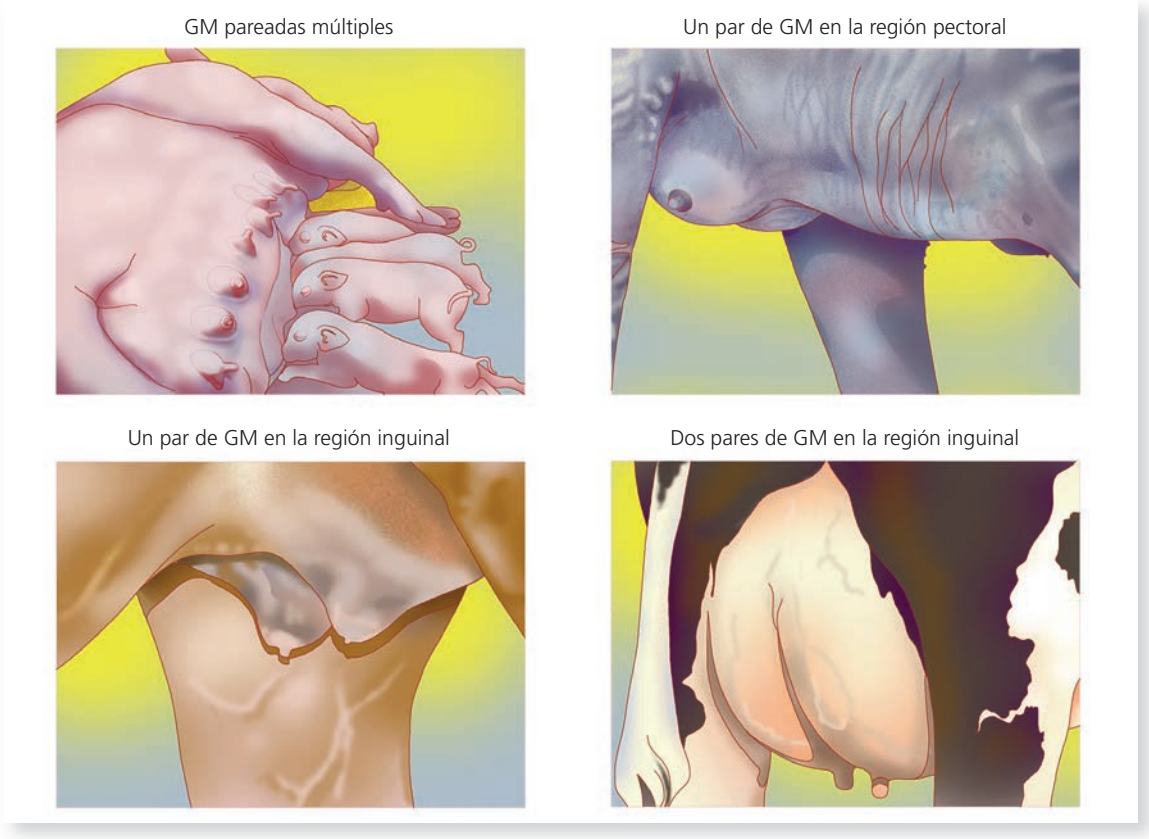


Figura 68.1 Número y distribución de las glándulas mamarias en las especies de mamíferos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

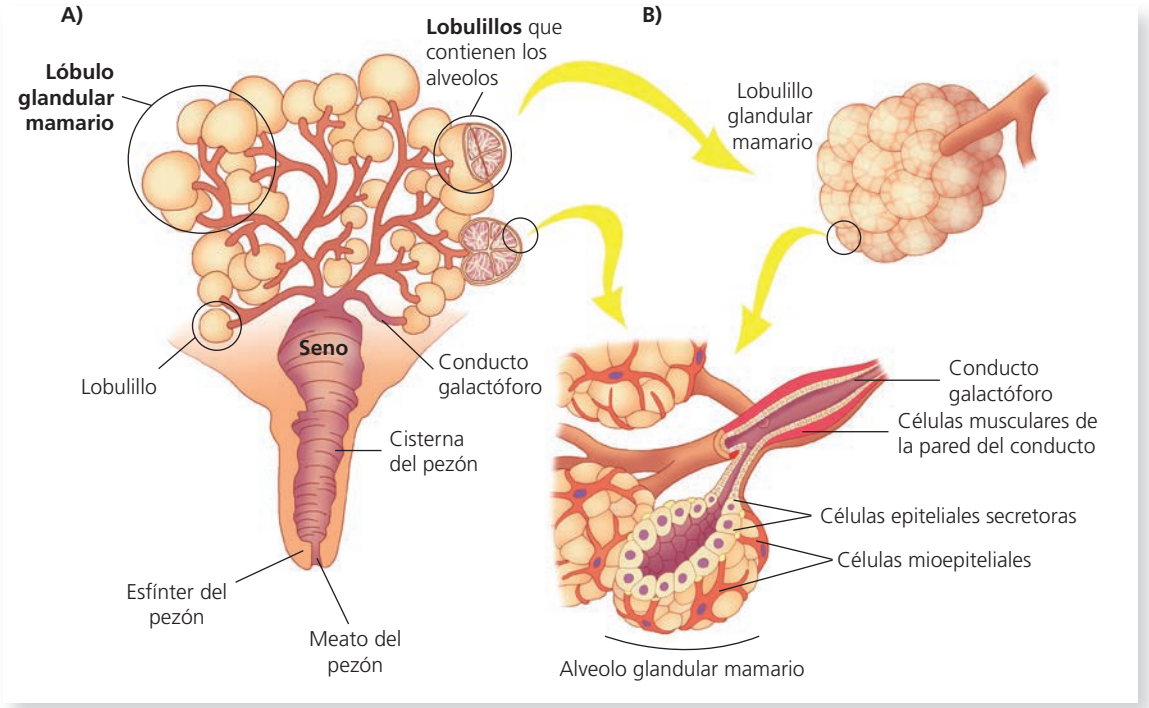


Figura 68.2 Estructura funcional de la glándula mamaria. **A)** Representación de la estructura de la glándula mamaria bovina, donde se muestran los alveolos, lobulillos y lóbulos mamarios, los conductos galactóforos, el seno o cisterna galactófora, el meato y el esfínter del pezón. **B)** Estructura de los alveolos mamarios formados por células epiteliales secretoras que delimitan la luz alveolar, y rodeados de células mioepiteliales.

(figura 68.2). El alveolo es la unidad secretora básica de la GM en todos los mamíferos, exceptuando los más primitivos. Son pequeñas vesículas o sáculos formados por una lámina simple de células epiteliales secretoras que rodean una cavidad. Los alveolos están recubiertos por una membrana basal, pequeños lechos capilares y **células mioepiteliales**, que al contraerse fuerzan la leche desde el lumen a los conductos colectores. La leche formada en ellos deja los alveolos por un conducto único o canal excretor que alcanza los conductos de los alveolos adyacentes.

Numerosos alveolos con sus conductos forman conjuntamente la estructura básica de la glándula completa desarrollada: el **lobulillo**. Los lobulillos están rodeados de tejido conjuntivo y se agrupan formando **lóbulos**, que también presentan una cubierta de tejido conjuntivo. Los conductos intralobulillares se conectan con conductos interlobulillares que, a su vez, alcanzan conductos colectores mayores o **conductos galactóforos**. Estos se abren directamente en la superficie del pezón, como en los animales con más de un conducto galactóforo por GM, o se vacían en una cisterna o seno galactóforo, como ocurre en los rumiantes (vaca, oveja y cabra), en los que la leche se almacena entre succión y ordeño.

En el ganado vacuno de leche, la GM puede llegar a pesar hasta 60 kg, si bien el tamaño de la ubre tiene poca correlación con la productividad de la vaca. Cada ubre se divide en cuatro GM separadas por tejido conectivo, cada una de la cuales tiene tejido glandular, sistemas de colección y pezones separados. Cada mitad de la ubre contiene dos GM con inervación, aporte sanguíneo y sistema linfático independientes.

Flujo sanguíneo a la GM

La red de arterias y venas que irrigan la GM es amplia, con el fin de proporcionar un flujo sanguíneo elevado a la glándula que permita el aporte de los nutrientes necesarios para sintetizar grandes cantidades de leche. En el vacuno de leche con una producción moderada, se estima que son necesarios 500 litros de sangre a través de la ubre por cada litro de leche que se produce. Durante la lactación, esto representa aproximadamente un 10-15 % del gasto cardíaco. La mayor parte del flujo sanguíneo de la GM en la vaca llega a través de la arteria ilíaca externa procedente de la aorta caudal, que se divide para dar la arteria pudenda externa y luego la arteria mamaria al entrar en la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

GM.La sangre regresa al corazón por las venas mamarias y a través de la vena cava caudal, aunque existe una ruta alternativa colateral a través de las venas subcutáneas abdominales (comúnmente llamadas *venas de la leche*), que conducen la sangre al corazón través de la vena cava craneal.

FASE DE DESARROLLO DE LA GLÁNDULA MAMARIA: MAMOGÉNESIS

La mamogénesis, o crecimiento y desarrollo de la GM, tiene lugar durante varias etapas del proceso reproductor, comenzando en el período fetal o prenatal y continuando a través del parto y en la lactación temprana en algunas especies. Durante la mamogénesis se produce una interacción única del tejido derivado del ectodermo o **parénquima** (que incluye las células de los conductos y las células epiteliales secretoras) con el tejido derivado del mesodermos o **estroma** (células mioepiteliales, adipocitos, fibroblastos y células asociadas con el sistema vascular, nervioso e inmune). El crecimiento mamario, particularmente en términos del tejido parenquimatoso, está relacionado con la producción de leche (figura 68.3).

Desarrollo embrionario

La estructura túbulo-alveolar de la GM deriva del ectodermo durante el desarrollo fetal. En el ganado vacuno, las líneas mamarias, engrosamientos del ectodermo a ambos lados del ombligo, son visibles

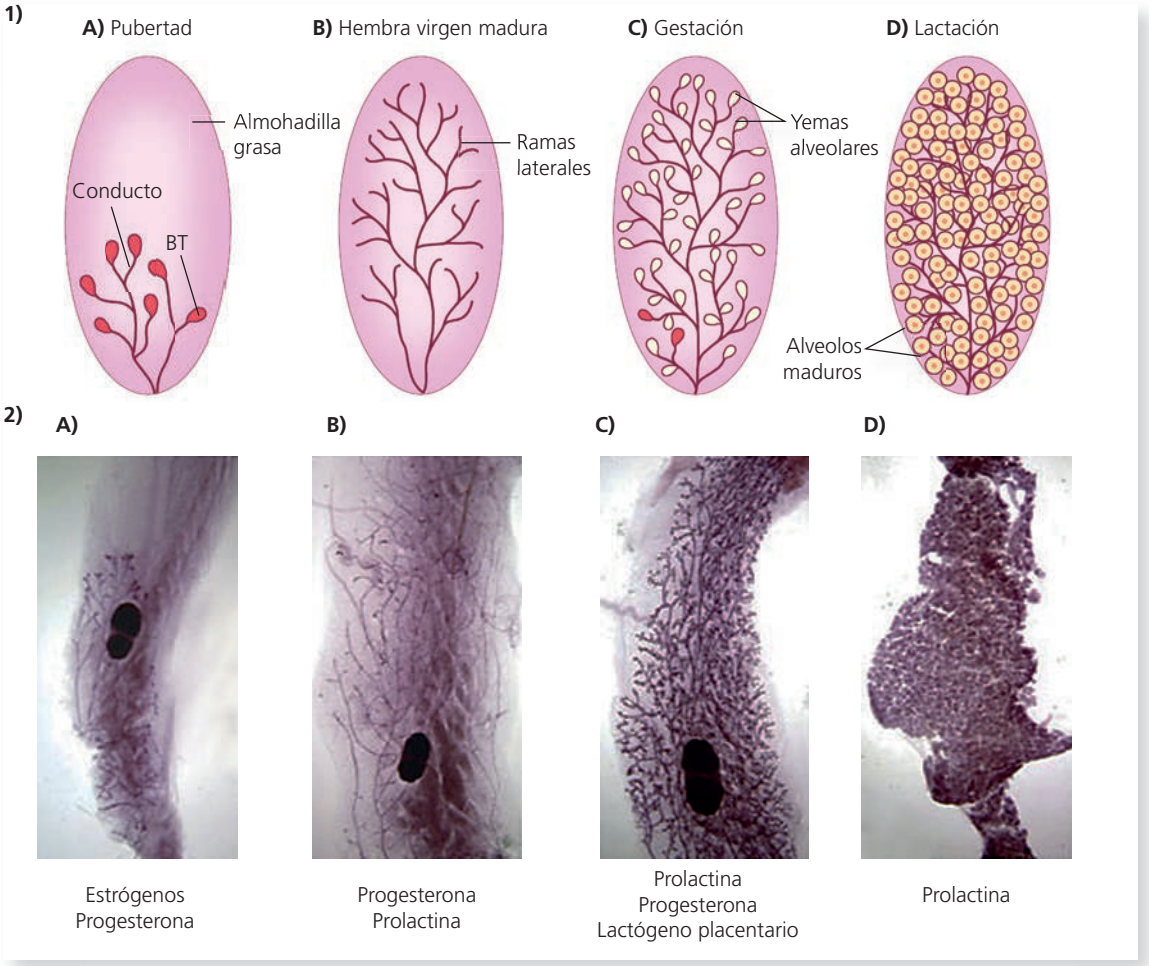


Figura 68.3 Control endocrino de la mamogénesis. Desarrollo de la glándula mamaria durante la pubertad, gestación y lactación. (**1A-D**) Representación esquemática e (**2A-D**) imágenes de brotes mamarios *in vitro* de la ratona que muestran las diferentes etapas de la mamogénesis y las principales hormonas implicadas en el desarrollo mamario. BT: Brotes o yemas terminales.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

a los 35 días y comienzan a crecer en el tejido subyacente empezando a ramificarse. A los tres meses, pueden observarse los canales del pezón y aparecen las almohadillas grasas, en las cuales se forman los conductos excretores y, más tarde, los alveolos. Parece ser que las influencias hormonales no son necesarias en el desarrollo mamario inicial de la GM en el feto femenino, si bien la insulina y la hormona del crecimiento (GH) estimulan el desarrollo de los brotes mamarios *in vitro*. Los primeros efectos hormonales durante el desarrollo mamario fetal aparecen en el macho por el efecto de la secreción de andrógenos en los testículos en desarrollo. Los andrógenos inhiben el crecimiento de las mamas y provocan el desprendimiento de los primordios mamarios de la epidermis externa. En el momento del nacimiento, el sistema de conductos de la GM es bastante rudimentario y se limita a un pequeño área alrededor de la cisterna glandular. Las mamas están ya perfectamente desarrolladas, excepto el músculo liso del esfínter del pezón y el que rodea la cisterna de la glándula.

Desarrollo prepuberal

El desarrollo de la GM desde el nacimiento hasta la pubertad se caracteriza por un crecimiento y maduración de los elementos que no estaban bien definidos en el momento del nacimiento, como el esfínter de la ubre y las fibras del músculo liso. Existe un crecimiento isométrico en la edad más temprana que se transforma en alométrico antes de la pubertad como resultado de la actividad ovárica prepuberal.

Desarrollo postpuberal

Aunque el crecimiento alométrico del epitelio glandular tiene lugar antes de la pubertad, se considera esta el período durante el cual se produce más rápidamente el desarrollo mamario. Bajo la influencia de la hormona foliculoestimulante (FSH), el folículo ovárico se desarrolla como fuente de estrógenos. La hormona luteinizante (LH) junto con la FSH inducen la ovulación, y el cuerpo lúteo resultante es una fuente de progesterona, cuya producción es estimulada por la LH. Al llegar la pubertad y establecerse la actividad ovárica cíclica, los conductos menores proliferan rápidamente cuando los niveles de estrógenos son altos, y sufren una pequeña regresión durante las fases del ciclo estral restantes. Los estrógenos actúan a través del receptor de estrógenos α. Durante el período de proliferación, en cada ciclo se forman más conductos que los que desaparecen durante el período de regresión. El resultado neto es la formación de una matriz de conductos muy ramificada, pero escasamente desarrollada. Esta matriz representa el comienzo de la verdadera estructura lobular de la glándula. La proliferación de los conductos viene acompañada, y en el caso humano precedida, del desarrollo del estroma conectivo por el crecimiento del tejido adiposo y por el desarrollo complementario del mioepitelio y de los sistemas vascular y linfático. En este estadio, las diferencias encontradas entre especies se deben, por una parte, a diferencias en los ciclos estrales, y por otra, a diferencias específicas en la respuesta de los elementos glandulares a las hormonas ováricas. Las especies con ciclos estrales cortos (rata y ratona), en las cuales la fase folicular del ciclo es predominante y la fase luteínica casi inexistente, muestran principalmente desarrollo de los conductos; mientras que aquellas especies que tienen un cuerpo lúteo ampliamente funcional, como la perra y los primates, junto con el crecimiento de los conductos, presentan un desarrollo lóbulo-alveolar notable, similar en cierto modo al que se produce durante la gestación.

Aunque la PRL tiene un papel primordial en la etapa de lactogénesis, esta hormona puede afectar también al desarrollo de los conductos en la mamogénesis. Durante el ciclo estral de la ratona, la PRL promueve la ramificación de los conductos y estimula la proliferación de células epiteliales y del estroma, y las GMs de cerdas prepúberes también responden a los efectos mamogénicos de la PRL.

Desarrollo durante la gestación

La GM alcanza su máximo desarrollo durante la gestación, desarrollo que depende de la acción combinada de las hormonas ováricas e hipofisarias, fundamentalmente prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH) y hormona adenocorticotropa (ACTH) (figura 68.3). La naturaleza del desarrollo inicial de la glándula está condicionada por el grado de desarrollo alcanzado durante los ciclos estrales previos. Al establecerse la gestación en el ganado vacuno, se produce una expansión considerable del sistema de conductos de los primeros cuatro meses. Pueden formarse algunos alveolos cuando solo hay estrógeno, dependiendo de las especies. Al final de los cuatro meses, las altas concentraciones de progesterona darán lugar a la formación metódica de lobulillos de tejido alveolar. La progesterona hace que se formen yemas celulares en los conductos aproximadamente del tamaño de una célula grasa: cada yema celular desplaza una sola célula grasa, y, a medida que se forman más yemas, el lobulillo graso se convierte en lobulillo de tejido alveolar.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La formación de yemas alveolares, que comienza al final del cuarto mes, continúa hasta el parto, de manera que si en la vaca se produce el aborto en el séptimo mes, se ha formado suficiente tejido alveolar para permitir que la glándula produzca leche.

En cuanto a las hormonas adenohipofisarias, la PRL, a pesar de sus concentraciones basales durante la mayor parte de la gestación, estimulará el desarrollo del epitelio lóbulo-alveolar; la GH incitará el crecimiento de los conductos, y la ACTH, a través de los glucocorticoides, estimulará en general el crecimiento mamario. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) derivado del estroma es un efector local bien establecido de la acción local de la GH en la GM. La PRL es esencial para el desarrollo lóbulo-alveolar durante la gestación, de forma que los estrógenos y la progesterona no pueden facilitar este proceso en ausencia de PRL. Parece ser que la PRL actuaría sobre el crecimiento mamario induciendo mediadores de naturaleza peptídica similares a los efectores locales de la GH, los IGF tipo II (IGF-II), que participarían en la proliferación de los conductos y en el desarrollo lóbulo-alveolar.

FASE SECRETORA DE LA GLÁNDULA MAMARIA: LACTOGÉNESIS

La lactogénesis, o fase secretora de la GM, es un proceso que tiene lugar en dos etapas diferenciadas: antes del parto (en el último período de la gestación) y en los momentos alrededor del parto.

Lactogénesis I

La lactogénesis o inicio de la lactación comienza normalmente durante el último tercio de la gestación en la mayoría de las especies. Incluye una serie de etapas en el proceso de diferenciación por el cual las células mamarias alveolares pasan de un estado no-secretor a estado secretor. La lactogénesis se manifiesta, por tanto, en un proceso de diferenciación citológica mamaria y en una actividad incrementada de las enzimas responsables de la síntesis de los componentes de la leche, como son la lactosa, lactoalbúmina, caseína, triglicéridos y citrato en el caso de los rumiantes. En este periodo de tiempo, el epitelio mamario sufre una transición y pasa de transportar inmunoglobulinas (Igs) a la luz alveolar a un estado de activación secretora donde los receptores de Igs de la superficie basal de las células epiteliales son regulados a la baja por la PRL. La lactación es el resultado de la interacción de diferentes hormonas sobre la GM: durante el último tercio de la gestación se produce una cascada de cambios en el sistema endocrino que preparan la GM para la secreción de leche. Aunque existen variaciones entre especies, los requerimientos hormonales mínimos para la lactogénesis son: PRL, insulina y glucocorticoides, aunque la GH y el lactógeno placentario (LP) intervienen en mayor o menor grado, dependiendo de las especies.

Prolactina (PRL)

Es una hormona adenohipofisaria que prevalece en todos los vertebrados y es sintetizada por los lactotropos de la parte distal de la adenohipófisis bajo el control dopaminérgico del hipotálamo. Está implicada en un amplio espectro de acciones biológicas que incluyen la nutrición del recién nacido, osmorregulación, favorecimiento del crecimiento, mantenimiento del metabolismo, consumo de agua, metamorfosis, mantenimiento de los tegumentos y comportamiento migratorio y maternal.

En lo referente al proceso de lactación en los mamíferos, la PRL desempeña un papel fundamental en la diferenciación de la GM, favoreciendo el crecimiento glandular, iniciando la síntesis de leche y, en muchas especies (excepto rumiantes), manteniendo la lactación una vez que está establecida. La PRL es una hormona peptídica termoestable de PM 24000, cuyas concentraciones se mantienen en unos niveles basales más o menos estables durante la gestación, y comienzan a elevarse 2 semanas antes del parto para alcanzar un pico (200 ng/ml en la vaca) justo antes del nacimiento. Una gran proporción de PRL en la circulación de diversas especies se encuentra fosforilada, lo que reduce su actividad biológica.

En todas las especies estudiadas, la PRL asociada a los esteroides ováricos es un requisito indispensable para asegurar el crecimiento de la GM, y actúa estimulando la formación de alveolos secretores. No obstante, en especies como los rumiantes, el desarrollo del parénquima secretor tiene lugar durante la gestación, cuando las concentraciones de PRL son moderadas e incluso bajas. Se ha demostrado que concentraciones bajas de PRL incrementan la síntesis de ADN en mayor medida que los niveles de ARN y la síntesis de proteínas de la leche, siendo el primer hecho un indicador del crecimiento y diferenciación del tejido secretor mamario. Por tanto, se necesitan concentraciones relativamente bajas de PRL para asegurar el crecimiento mamario.

El comienzo de la síntesis de leche está bajo el control de la expresión génica para la síntesis de las proteínas de la leche y las enzimas que participan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en la elaboración de los componentes lácteos, y la PRL juega un papel esencial en esta etapa, junto con señales mecánicas y de la matriz extracelular, las acciones de glucocorticoides e insulina y en contexto con el descenso de las concentraciones de progesterona en el parto. Una de las principales funciones intracelulares de la PRL es la acumulación del ARNm de la caseína, acelerando la transcripción del gen de la caseína y estabilizando el correspondiente ARNm. Por otra parte, la PRL estimula también la traducción del ARNm de la caseína, proceso que parece estar relacionado con la captación incrementada de precursores de la leche, como los aminoácidos. Esta captación está regulada en parte por el flujo sanguíneo a la GM. La PRL induce también la síntesis de α-lactoalbúmina, parte del complejo lactosa-sintetasa, pero en menor medida que la caseína, proceso que requiere una diferente sinergia hormonal para su activación. Igualmente, en el epitelio mamario, la hormona interviene en el transporte de iones y aminoácidos, y en la síntesis de lípidos.

Mecanismo de acción de la PRL: receptor de PRL

La PRL actúa en las células de la GM a través de su receptor de membrana (PRL-R), receptor perteneciente a la superfamilia de receptores de citoquinas. El PRL-R es una proteína transmembrana con un dominio extracelular que se une a la PRL y un dominio intracelular que activa una cascada señalización intracelular tras la unión de la hormona al receptor que termina en el núcleo. Una molécula de PRL se une a dos moléculas de PRL-R en la superficie celular, formándose un dímero de receptor con la subsiguiente activación de proteínasquinasas como la quinasa Janus2 (JAK-2) y Src, que se asocian al dominio intracelular del receptor y comienzan un proceso de fosforilación cruzada de residuos tirosina en dicho dominio. Se produce entonces un proceso de reclutamiento de las proteínas STAT para ser fosforiladas en el dominio intracelular tras la activación del receptor. Las STAT son proteínas "*activadoras de la transcripción y*

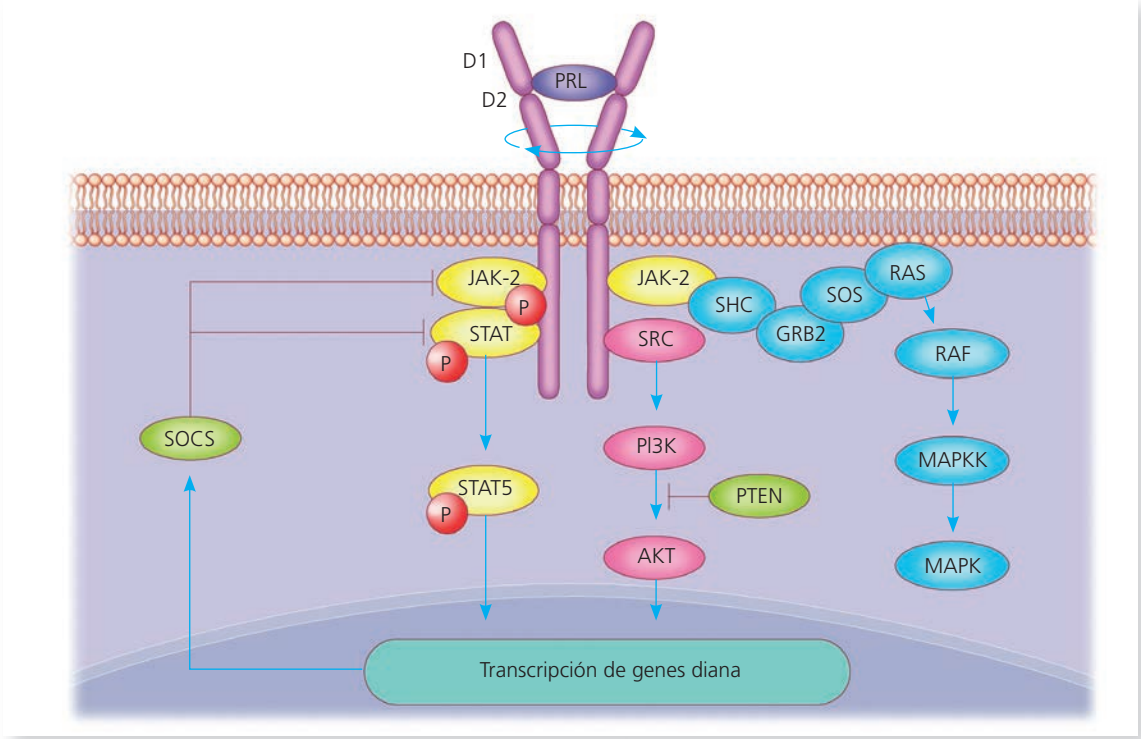


Figura 68.4 Receptor de prolactina. Vías de señalización acopladas al receptor de prolactina (PRL) en la glándula mamaria. La PRL se une a dos moléculas de receptor (dimerización), lo que induce la asociación de la Janus quinasa 2 (JAK-2) y la fosforilación de las proteínas STAT ("activadoras de la transcripción y transductoras de la señal"), que se dirigen al núcleo para activar la transcripción de genes diana y los procesos de diferenciación. La señalización a través de las vías de las proteínas SHC/GRB2/Ras/Raf/quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y Akt también estimulan los procesos de proliferación y diferenciación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

transductoras de la señal" y son factores de transcripción. Son fosforiladas por la JAK-2 y forman dímeros que son translocados al núcleo donde se unen a lugares de activación en los promotores de los genes. Las quinasas JAK-2 y Src activadas activan a su vez diversas vías de señalización en el núcleo que conducen a la división celular. Existen diferentes isoformas de STAT (1, 3, 5), y la unión de la PRL al PRL-R activa fundamentalmente la STAT5 implicada en la mayoría de las respuestas fisiológicas de la GM a la PRL, como son los procesos de proliferación y diferenciación alveolar en la mamogénesis, y la transcripción de los genes de las proteínas de la leche en la lactogénesis.

La magnitud de las respuestas de las células mamarias a las PRL depende, al menos, de tres factores: la concentración de la hormona, el número de receptores disponibles y la afinidad de la hormona por el receptor. No obstante, la PRL puede inducir variaciones en el número de sus propios receptores en determinadas condiciones fisiológicas que se relacionan con las funciones de la hormona.

Regulación al alza de los receptores de PRL

La expresión del PRL-R en la GM está regulada por diversas influencias endocrinas y locales, y los estrógenos y la propia PRL pueden incrementar el número de PRL-R en el epitelio y en el estroma mamario, respectivamente. Durante la lactogénesis y la lactación, los glucocorticoides regulan también al alza la expresión del PRL-R en el epitelio mamario. La PRL induce un incremento progresivo del número de sus receptores a lo largo de la gestación y en la lactación, incremento que se produce de forma paralela al desarrollo de la GM. El incremento en la frecuencia del ordeño en el ganado vacuno y en la cabra también regula al alza los receptores de PRL en la GM, de forma concomitante al incremento de la producción de leche. Los efectos positivos de la PRL en la aparición de un mayor número de sus receptores son lentos, progresivos y pueden reflejar en parte la aparición de estructuras celulares (retículo endoplasmático, aparato de Golgi), directamente relacionadas con la hipertrofia funcional de la célula mamaria.

Regulación a la baja de los receptores de PRL

La PRL puede inducir una disminución de sus lugares de unión en las células epiteliales mamarias. Se trata de un efecto rápido y reversible (15 minutos después de la inyección intravenosa de PRL en una coneja lactante, los receptores se saturan al máximo. De 1-6 horas después se produce una aparente disociación, y entre las 24-30 horas la concentración de receptores libres vuelve a los valores iniciales, anteriores a la inyección). Este fenómeno está relacionado con la degradación de los receptores existentes y la síntesis de nuevos receptores. Los receptores de PRL tienen, por tanto, una vida media corta y la servorregulación negativa les confiere una reversibilidad rápida. En este contexto, se ha demostrado también que la expresión del gen del PRL-R y la unión de la PRL a su receptor disminuyen postpartum y vuelven a elevarse en el pico de lactación, en una relación inversa con las concentraciones de PRL circulante.

Regulación de la secreción de PRL

A diferencia de lo que ocurre con otras hormonas adenohipofisarias, el hipotálamo ejerce predominantemente una inhibición tónica sobre la secreción de PRL, siendo la dopamina (DA) la hormona hipotalámica responsable de la inhibición de PRL y predominando su efecto inhibidor sobre la acción de otras hormonas hipotalámicas liberadores de PRL. La DA fue aceptada a principios de 1980 como legítimo factor inhibidor de la secreción de PRL en base a las altas concentraciones de DA en la sangre del sistema portal hipotálamo-hipofisario, el hallazgo de receptores de DA en la hipófisis y la potencia probada de la DA como inhibidor de la liberación de PRL *in vitro*.

El SNC posee diferentes vías dopaminérgicas que difieren en distribución y función. De estas, el sistema dopaminérgico túberoinfundibular (TIDA) es uno de los principales reguladores de la secreción de PRL. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan en el núcleo arqueado del hipotálamo, y sus terminaciones se proyectan en la eminencia mediana y tallo hipofisario. Debido a que no existen conexiones neurales directas con el lóbulo anterior de la hipófisis, la DA secretada por dichas terminaciones alcanza la adenohipófisis a partir de la eminencia, a través de los vasos portales largos, y a partir del lóbulo neural de la hipófisis, vía los vasos portales cortos, que cruzan la hendidura vascular de la *pars intermedia*.

La DA actúa en la adenohipófisis a través de receptores del subtipo D2, produciendo un descenso en los niveles de AMPc intracelular, disminuyendo la descarga de potenciales de acción por parte de los lactotropos o células secretoras de PRL y los niveles de Ca^{2+} intracelular, con el resultado de un descenso en la secreción de la hormona.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La liberación de PRL en condiciones normales de reposo es inhibida tónicamente por la DA. Sin embargo, los mecanismos responsables de la generación de picos de liberación de PRL, como los inducidos por el estrés, el apareamiento, la succión o los estrógenos, no están totalmente aclarados. Se ha demostrado que las concentraciones de DA en la sangre portal están en relación inversa con los niveles de PRL en la circulación sistémica en muchas situaciones endocrinas. Como se ha mencionado, a diferencia de otras hormonas adenohipofisarias, la PRL tiene múltiples lugares de acción periféricos. Consecuentemente, su principal regulación se ejerce a través de un mecanismo de retroalimentación negativa de espiral corta: las propias concentraciones de la hormona actúan disminuyendo su secreción en el hipotálamo. La ruta exacta por la cual la PRL alcanza los lugares hipotalámicos es incierta, pero podría ser por transporte retrógrado vía los vasos portales largos. Otra posibilidad es la captación a través de la circulación general. La PRL actúa en las neuronas TIDA: la elevación de los niveles de PRL en el plasma incrementa la síntesis de DA y su liberación y, por tanto, sus concentraciones en la sangre portal.

La sensibilidad de las neuronas TIDA a la PRL varía dependiendo del estado endocrino: las hembras son mucho más sensibles a la PRL que los machos, pero durante la lactación tienen una sensibilidad disminuida. Los estrógenos ejercen un papel fundamental en la economía de la PRL. El estradiol estimula la síntesis, secreción y almacenamiento de PRL, así como el incremento del tamaño y número de los lactotropos, excepto antes del parto, cuando las concentraciones altas de progesterona contrarrestan la acción de los estrógenos. Los estrógenos pueden actuar también a través de una regulación de las hormonas liberadoras y/o inhibidoras de PRL: actúan en el hipotálamo, induciendo una supresión aguda de la secreción de DA. Esto, a su vez, inhibe el mecanismo de retroalimentación de espiral corta sobre la PRL y permite una secreción mantenida de la hormona.

El estradiol y la progesterona actúan normalmente de forma integrada y, dependiendo de la proporción de los niveles circulantes de ambas hormonas, los dos esteroides pueden actuar de forma sinérgica o antagónica en la secreción de PRL. Así, a pesar del incremento progresivo de los niveles de estradiol al final de la gestación, la PRL no se eleva hasta el último momento, coincidiendo con la caída de los niveles de progesterona.

A pesar de todos los factores neurohormonales vistos hasta el momento, una vez establecida la lactación, la succión asociada al amamantamiento u ordeño constituye el estímulo natural más poderoso para la liberación de PRL. Dentro del complejo hormonal requerido para la lactogénesis I, hay que considerar además la PRL y otras hormonas.

Lactógeno placentario (LP)

Se trata de una hormona polipeptídica con actividad lactógena secretada por la placenta en algunas especies, principalmente roedores, pequeños rumiantes y primates, y perteneciente a la misma familia genética que la PRL y la GH. Seis variantes de la molécula de LP han sido identificadas en extractos de cotiledones placentarios en la vaca y tres en el suero fetal bovino. No existen reglas fijas en lo referente a esta hormona: es circulante en la cabra y en la oveja, pero no en la vaca. Su secreción comienza en la mayoría de las especies a mitad de la gestación y desciende ligeramente antes o en el momento del parto. En la oveja y en la cabra, el LP es secretado fundamentalmente en la circulación materna y los niveles fetales son 100 veces menores, mientras que en la vaca los niveles de LP son mayores en el compartimento fetal que en el materno.

La acción del LP está mediada en parte a través del receptor de la PRL, pero la afinidad es relativamente baja y, por tanto, su actividad lactógenica es menor. El LP puede unirse también a otros receptores de la superfamilia de receptores de citoquinas, como el receptor de la GH, aunque se han descrito también receptores específicos para el LP. En concentraciones fisiológicas en el suero, el LP probablemente no es lactógeno y parece más probable que esté implicado en la estimulación del crecimiento mamario. Estas observaciones proceden de estudios realizados en la oveja y en la cabra, con especial énfasis en esta última especie, en los que se ha establecido una correlación positiva entre los niveles de LP en el suero, el número de crías y el rendimiento de leche postpartum.

A pesar de que la existencia de LP bovino está hoy día suficientemente probada, las concentraciones en el suero de vacas gestantes son prácticamente indetectables y su papel en la lactogénesis no está claro. El LP bovino parece ser secretado principalmente en la circulación fetal, y se le ha atribuido un papel en el crecimiento fetal. Especies como la coneja, la cerda, la gata y la perra no parecen tener una hormona lactógena de origen placentario, y dependen principalmente de la PRL para los procesos de diferenciación funcional del tejido secretor mamario y comienzo de la actividad secretora.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Insulina

Las células secretoras mamarias dependen en gran medida de la insulina en cuanto a su desarrollo, viabilidad y funcionamiento, si bien es indispensable la presencia de la PRL, que actúa sensibilizando el epitelio mamario durante la gestación. El papel de la insulina en el control de la actividad mamaria es múltiple:

- Facilita la diferenciación glandular por esteroides ováricos o suprarrenales, ya que la hormona tiene una acción claramente mitógena.
- Aumenta la permeabilidad celular, la captación de glucosa y la incorporación y transformación del acetato en ácidos grasos en los no rumiantes.
- Junto con la PRL y glucocorticoides, la insulina es esencial para la transcripción de los genes de proteínas de la leche como la α-lactoalbúmina y β-caseína. Además, la insulina sola incrementa la transcripción de STAT5, lo que promueve la capacidad de la PRL de fosforilar la STAT5 y conduce, por tanto, a una transcripción incrementada de las proteínas de la leche.
- La insulina y la PRL tienen una acción sinérgica en el procesamiento post-transcripcional del ARNm de las proteínas de la leche, lo que incrementa su estabilidad y su producción translacional.

Se sugiere que la información de la insulina a la célula mamaria puede ser transferida parcialmente a través de auténticos receptores de insulina, y parcialmente a través de receptores para factores de crecimiento que pueden estar implicados en la acción mitógena de la hormona.

Glucocorticoides

Juegan un papel crítico durante la lactogénesis, ya que sinergizan con la PRL para activar la transcripción de diferentes genes que codifican proteínas de la leche. En general, las concentraciones de glucocorticoides disminuyen al comienzo de la gestación y permanecen bajas durante la mayor parte de la misma. Durante los días que preceden al parto, se incrementan sensiblemente y alcanzan un máximo cuando este se produce. Por otra parte, existe una globulina en el suero que se une a los glucocorticoides, inactivándolos, y cuya concentración disminuye en el período inmediatamente anterior del parto, incrementando así la disponibilidad de hormona libre. Dicha proteína se halla también en el tejido mamario durante la gestación, disminuyendo la disponibilidad de glucocorticoides en las células mamarias. La disponibilidad y captación mamaria de grandes cantidades de glucocorticoides coincide con el inicio de la lactación. En cuanto a los efectos lactógenos de los glucocorticoides, el cortisol induce la diferenciación del retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi en células secretoras mamarias. Esta diferenciación es fundamental para permitir la posterior inducción de síntesis de proteínas lácteas (caseína o lactalbúmina) por parte de la PRL. Además, el cortisol es esencial para que la PRL estimule la expresión del gen de la caseína y otras proteínas de la leche. El complejo glucocorticoide-receptor de glucocorticoide actúa con la STAT-5 activada por la PRL en la región promotora de los genes de la β-caseína y de las proteínas del suero de la leche. Además, ambas hormonas –PRL y glucocorticoides– regulan la formación de uniones estrechas en las células del epitelio mamario. En general se admite que se requiere una acción sinérgica de la PRL y el cortisol para iniciar la lactación.

Progesterona

La progesterona inhibe el proceso lactogénesis, y la reducción importante de las concentraciones de la hormona en el suero de animales gestantes antes del parto, induce rápidamente la lactación, coincidiendo con el pico de PRL. El efecto inhibidor de la progesterona sobre la lactogénesis es múltiple: a) Inhibe la capacidad de la PRL de incrementar el número de sus propios receptores en la glándula mamaria durante la gestación. b) La administración de progesterona durante la gestación tardía retrasa la aparición de lactosa, α-lactoalbúmina y caseína, así como la secreción total de la GM. La progesterona actúa inhibiendo la actividad lactógena de la PRL sobre la síntesis de caseína (transcripción del gen de la caseína, acumulación del ARNm y traducción) y de ácidos grasos.

Las concentraciones de progesterona se mantienen altas durante la mayor parte de la gestación, lo cual explica, en parte, por qué la lactogénesis y actividad secretora de la GM se hallan inhibidas antes del parto, a pesar de que las células mamarias se encuentran funcionalmente diferenciadas por la acción del complejo hormonal explicado anteriormente.

Regulación endocrina de la función vascular en la lactogénesis

El epitelio mamario depende de forma esencial para su función del soporte vascular, por lo que el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

crecimiento y la función de los tejidos vascular y mamario están íntimamente ligados. La densidad capilar de la GM varía de forma dramática durante la gestación, lactación e involución, siendo máxima en el último tercio de la gestación. El volumen sanguíneo se expande en la hembra gestante, y aproximadamente un 15 % del gasto cardíaco es dirigido a la unidad fetoplacentaria. En el momento del parto, una gran parte de este flujo sanguíneo es redirigido a la GM. Un flujo sanguíneo óptimo a la glándula es esencial para la producción de leche, con el fin de proporcionar los precursores necesarios para la síntesis láctea. La actividad metabólica y la producción de CO_2 se relacionan con el flujo sanguíneo a la GM en los rumiantes. A pesar de que el flujo sanguíneo mamario se incrementa de forma marcada en el momento del parto, el desarrollo completo de la red capilar y la actividad metabólica no se alcanzan hasta unos días después del comienzo de la lactación en la cabra.

La formación de nuevos vasos sanguíneos en la GM ocurre en forma de angiogénesis y a nivel experimental se ha demostrado que la PRL tiene acciones angiogénicas sobre la vasculatura quiescente de membranas corialantoideas de ave. Parece ser que la acciones angiogénicas de la PRL estarían mediadas por la inducción de la expresión de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las células endoteliales pueden expresar el PRL-R, y el VEGF puede ser producido por las células epiteliales mamarias, por lo que se sugiere que la PRL, y el VEGF pueden regular la angiogénesis de manera paracrina.

Lactogénesis II

La lactogénesis II o comienzo de la actividad secretora del tejido mamario coincide con la síntesis de todos los componentes de la leche, el incremento de la absorción de precursores del espacio perivascular, el cierre de las uniones estrechas, el comienzo de la síntesis de lactosa y la secreción dirigida de forma apical de los glóbulos de grasa de la leche. La capacidad de la GM de secretar cantidades copiosas de leche comienza en la mayoría de las especies en el período perinatal, se incrementa durante un período variable después del parto, para descender a partir de entonces gradualmente. La actividad secretora, generalmente, es paralela a las demandas de leche por parte del recién nacido. Existe una variación considerable entre especies en lo referente al momento en el cual se detecta por primera vez la leche en los alveolos mamarios durante la gestación. Así, en los rumiantes, se pueden producir cantidades considerables de leche antes del parto, a pesar de que el marcado descenso de la progesterona no ocurre hasta 24-48 horas antes del parto, una vez pasado ya el estadio inicial de la lactogénesis (en realidad, la producción de leche en los rumiantes continúa ininterrumpidamente durante los estadios iniciales de la gestación). En la cerda, la secreción de leche tiene lugar en los momentos alrededor del parto, en la rata y en los primates no ocurre hasta 2 días después del parto, y de forma similar en la mujer, a pesar de que los alveolos comienzan a distenderse con el calostro en el último tercio de la gestación, la secreción de leche no comienza hasta 2-3 días después del nacimiento, hecho que se ha relacionado con las concentraciones séricas de progesterona, que se mantienen altas durante varias horas después del parto.

Existen numerosas teorías referentes a la repercusión de los mecanismos endocrinos en el comienzo de la lactación. Los factores desencadenantes de la secreción láctea podrían resumirse:

1) La disminución de los niveles de esteroides de la unidad fetoplacentaria (estrógenos y progesterona) en el momento del parto volverían a la GM más sensible a la acción de las hormonas lactógenas, principalmente PRL y glucocorticoides. Por otra parte, parece ser que, una vez que la célula mamaria ha completado su diferenciación, la progesterona pierde su capacidad de inhibir la lactación.
2) La desaparición de la globulina de la circulación, unida a los glucocorticoides en ese mismo momento, incrementaría la actividad biológica de los mismos.
3) Los estímulos que resultan de la contracción uterina durante el paso del feto por el canal del parto, así como más tarde los originados por la succión o el ordeño, intervienen, vía hipotalámica, aumentando la producción de PRL y glucocorticoides.

Mecanismos celulares de la secreción de la leche

La leche, producto de secreción de la GM, está constituida por una fase acuosa (suero) y una fase sólida, a su vez formada por azúcares (lactosa), grasas (triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos libres), proteínas (caseína, α-lactoalbúmina, β-lactoglobulina, albúmina sérica e inmunoglobulinas), vitaminas y minerales. La composición de la leche varía dependiendo de las especies, y dentro de una misma especie, la composición de la leche secretada no es siempre la misma, sino que varía

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

con la raza, la edad, el estadío de la lactogénesis y el estado de nutrición del animal.

Existen cuatro vías transcelulares principales que intervienen en la secreción de los componentes de la leche:

1) La primera ruta incluye un mecanismo de exocitosis. Las proteínas, lactosa, calcio, fosfato y citrato son "empaquetados" en vesículas secretoras en el aparato de Golgi. El Ca^{2+} y el fosfato se combinan con las caseínas para formar micelas. La acción combinada de la galactosiltransferasa y la α-lactoalbúmina sobre los sustratos adecuados conduce a la formación de lactosa. La vesícula de Golgi es impermeable a la lactosa y al azúcar osmóticamente activo, de forma que el agua es retenida en el interior de las vesículas. En realidad, el volumen de leche está directamente relacionado con su contenido en lactosa. Cuando la vesícula secretora madura, se dirige a la superficie apical de la célula alveolar, donde su contenido se descarga al interior de la luz alveolar.

2) La ruta II incluye los lípidos de la leche, que se sintetizan en el citoplasma y retículo endoplásmico liso. Inicialmente, los lípidos se agregan en gotas que se fusionan para formar los glóbulos grasos y son finalmente descargados en la luz alveolar.

3) La ruta III promueve la secreción de iones monovalentes y agua. El agua se mueve a través de la célula arrastrada por el gradiente osmótico generado por la lactosa, mientras que los iones siguen al agua creando gradientes electroquímicos.

4) La ruta IV es utilizada para transportar inmunoglobulinas. La IgA entra en la célula por un proceso específico mediado por receptor. El complejo Ig-receptor llega a ser introducido en vesículas endocitóticas y transportado bien a las vesículas de Golgi, o bien a la membrana apical de la célula para su secreción en la leche.

5) La ruta V, a diferencia de los cuatro primeros mecanismos transcelulares, es una ruta paracelular. Las sustancias tienen normalmente un paso limitado entre las células debido a la presencia de uniones estrechas, pero durante la secreción activa de leche las uniones se vuelven lábiles, permitiendo que los constituyentes del plasma pasen directamente a la leche. Durante la gestación y la lactación, la GM es infiltrada por leucocitos especialmente inmunitarios en el interior del tejido mamario, en un proceso regulado por hormonas. La PRL, la progesterona y los estrógenos combinados producen una señal quimiotáctica que favorece la migración de estos elementos celulares en la glándula mamaria.

GALACTOPOYESIS

Es el mantenimiento de la lactación una vez establecida, facilitada por la frecuencia de la succión y la retirada de leche de la GM. Para el mantenimiento de la actividad secretora de la GM después del parto en un ciclo individual de lactación, se requieren el vaciamiento de la GM y el control por parte de las hormonas.

La **succión,** asociada al amamantamiento u ordeño a intervalos intermitentes, estimula la lactación de dos formas: a) reduciendo los efectos inhibidores de la presión intramamaria incrementada, mediante la expulsión de la leche y b) estimulando de forma poderosa la secreción de diferentes hormonas necesarias para la síntesis continuada de leche (PRL, glucocorticoides). Existe una relación inversa entre la presión intramamaria y el índice de secreción de leche por la GM. A medida que incrementa la presión intramamaria, las estructuras de soporte de la glándula y los vasos sanguíneos son desplazados, lo que limita el aporte de nutrientes a las células alveolares. A medida que tiene lugar el proceso de retirada de la leche, la presión intramamaria cae bruscamente independientemente de la cantidad de leche retirada.

A nivel local, parece ser que existe además un control químico de la secreción de leche a través de una fracción proteica que se ha denominado FIL (inhibidor *feed-back* de la lactación) y que es secretada por las células alveolares como consecuencia del incremento del éxtasis de leche. El FIL es una glucoproteína producida en las células epiteliales mamarias. El índice de secreción de leche es inversamente proporcional a la concentración FIL en los alveolos. El FIL parece actuar inhibiendo enzimas clave en las células epiteliales y disminuyendo la secreción de proteínas de la leche. El incremento de las concentraciones de FIL en el tiempo reduce el número de receptores de PRL e inhiben la diferenciación de las células epiteliales mamarias.

La secreción de leche en la lactación establecida depende, por tanto, del vaciamiento de la GM mediante el amamantamiento u ordeño y de la liberación de hormonas, fundamentalmente PRL estimulada por la succión. En este contexto, se ha demostrado que el incremento en la frecuencia del ordeño incrementa la producción de leche. El ordeño de las vacas dos veces al día incrementa la producción láctea aproximadamente un 20-40 % comparado con el ordeño una sola vez al día. El

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ordeño tres veces al día produce un incremento adicional de un 5-20 %. Recientemente se ha demostrado que ordeñar a las hembras de cuatro a seis veces al día durante los primeros 14-21 días de la lactación origina una producción de leche al día mayor durante el resto de la lactación.

Control hormonal de la galactopoyesis

El comienzo de la lactación en el ganado vacuno de leche va seguido de un incremento en los requerimientos de agua y nutrientes como la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, precursores de la síntesis de leche. Los requerimientos de energía para la síntesis láctea se aproximan a un 80 % del ingreso de energía en el pico de lactación. Un 85 % de la glucosa circulante puede ser utilizada para la producción de lactosa, por lo que la prioridad de la hembra lactante es proveer a la GM con los nutrientes necesarios, cambiando el metabolismo de anabólico a catabólico. Las reservas endógenas que se acumularon en la gestación son movilizadas: la lipolisis en tejido adiposo aumenta y desciende la lipogénesis, la producción de glucosa se eleva, los ácidos grasos son usados para la energía en lugar de la glucosa en la GM, incrementa la absorción intestinal de minerales y el uso de nutrientes es redirigido desde los tejidos no mamarios a la ubre. Con el fin de cubrir la demanda de nutrientes por la GM, se produce un incremento marcado en la ingestión de agua y alimentos asociado con la hipertrofia funcional del tracto gastrointestinal, hígado y corazón, además de la GM. Se estima que una vaca de leche pierde 50 Kg o más del peso corporal en los dos primeros meses de lactación, en un intento del organismo de establecer la homeoresis (figura 68.5).

Todos estos cambios necesarios para el mantenimiento de la lactación van a ser orquestados por el sistema endocrino mediante la secreción de un complejo de hormonas, muchas de las cuales se liberan de forma considerable en respuesta al estímulo de succión. Otros factores que afectan a la secreción de hormonas galactopoyéticas durante la lactación son la ingestión de alimentos, la temperatura ambiental y el fotoperíodo. Entre las hormonas galactopoyéticas más importantes se incluyen: PRL, GH, ACTH (glucocorticoides), TRH, insulina y hormona paratiroidea.

Prolactina

Si bien en la mayoría de las especies la PRL es esencial para el comienzo de la lactación, existen diferencias considerables entre especies en lo referente al papel de la hormona en el mantenimiento de la misma. La supresión de la secreción de PRL con agonistas dopaminérgicos se ha utilizado para estudiar el papel de la hormona en la lactación.

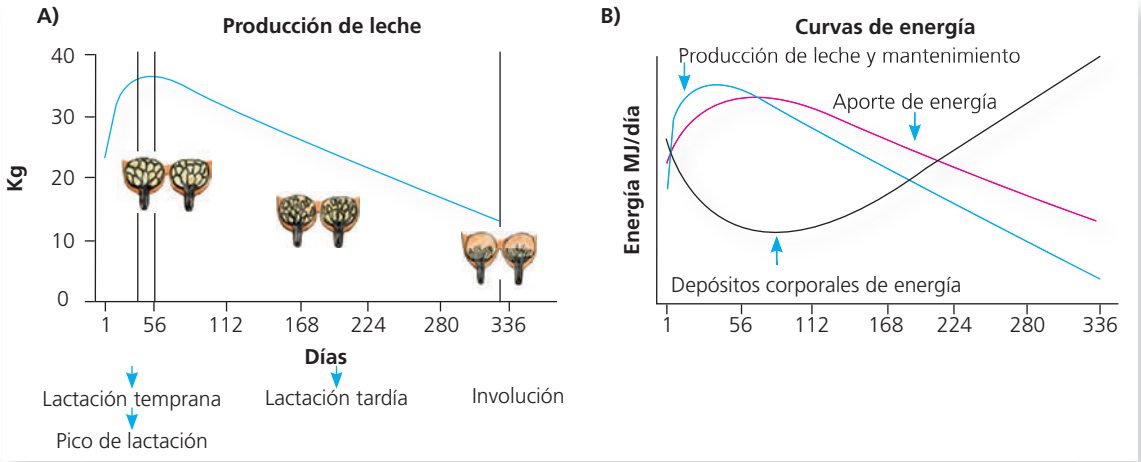


Figura 68.5 Producción de leche (**A**) y aporte y requerimientos de energía (**B**) durante un ciclo de lactación de 340 días. (**A**) Rendimiento de leche por día en el periodo de lactación, que alcanza su pico a los 40-50 días, coincidiendo con el máximo desarrollo del tejido alveolar mamario. En la lactación tardía, el sistema alveolar sufre una regresión continua hasta el final de la lactación y entonces se produce la involución. (**B**) La curva azul representa la energía necesaria para la producción de leche y el mantenimiento de las funciones vitales del cuerpo. La energía requerida es máxima coincidiendo con el pico de producción de leche. Por otra parte, el ingreso energético con los alimentos (curva rosa) no puede cubrir los requerimiento de energía para la producción de leche, lo que conduce a una pérdida de los depósitos de energía corporales (curva negra).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El tratamiento con bromocriptina para suprimir la liberación de PRL inducida por la succión y deprimir las concentraciones basales de la hormona, tiene un efecto rápido, inhibiendo la secreción de leche en la coneja, cerda, perra, gata y la mujer. Sin embargo, en la ratona, y principalmente en los rumiantes, la supresión de la secreción de PRL no tiene ningún efecto (vaca y cabra) o inhibe sólo parcialmente (oveja) la lactación. De estas observaciones se puede concluir que, aunque el pulso perinatal de la secreción de PRL es esencial para el máximo desarrollo del proceso lactogénico, otras hormonas y/o mecanismos distintos de la PRL intervienen en la segunda parte de la lactogénesis, al menos en la vaca. En esta última, se ha demostrado que las concentraciones basales de PRL no están asociadas con el rendimiento de leche ni con la magnitud de la liberación de PRL inducida por el ordeño. Sin embargo, la administración de concentraciones reducidas de PRL exógena durante las tres primeras semanas de lactación sí incrementa la producción de leche, por lo que se ha sugerido que los efectos galactopoyéticos de la PRL en el ganado vacuno están posiblemente relacionados más con la densidad de PRL-R y/o su afinidad que con las concentraciones circulantes de la hormona.

Una vez que la lactación está establecida, la succión por parte de la cría constituye el estímulo natural más potente para la liberación de PRL. Pocos minutos después de su comienzo, los niveles de PRL en el suero se incrementan de forma marcada y descienden después de cesar el estímulo. La cantidad de PRL liberada depende de la intensidad (número de crías) y duración del estímulo, así como de los intervalos entre los episodios de succión (los intervalos largos entre una succión y otra reducen el índice de reacumulación de PRL y su secreción a la sangre). El estímulo de succión provoca una depleción de la PRL de la adenohipófisis y su liberación a la sangre; este proceso está bajo el control hipotalámico de la hormona inhibidora de PRL, la DA, así como también de la hormona liberadora-TRH. A medida que avanza la lactación, disminuye la liberación de PRL inducida por la succión, descenso que está asociado con una desensibilización gradual del sistema neurotransmisor que controla la secreción de PRL.

En el ganado vacuno, existe una influencia del fotoperiodo en la liberación de PRL y producción de leche: el incremento en la duración de la luz del día de 8 a 16 horas aumenta las concentraciones de PRL en el suero, la liberación de PRL inducida por el ordeño y los rendimientos de leche de un 6 a un 10 %. El efecto positivo de los fotoperiodos de día largo sobre el rendimiento de leche parece estar asociado también con la secreción de IGF-I.

Hormona del crecimiento (GH)

A diferencia de la situación en las especies no rumiantes, en las que la PRL es más importante para la lactogénesis, la GH asume un papel prominentemente galactopoyético en los rumiantes, especialmente la vaca y la cabra. La GH es necesaria para el mantenimiento de la lactación en estas especies, donde actúa incrementando los rendimientos de leche sin que se requiera un incremento proporcional en la ingestión de alimentos por parte de la madre, ni una reducción proporcional de las reservas tisulares del organismo a corto plazo (figura 68.6). La GH actúa distribuyendo la energía disponible en la hembra en lactación, captándola de los diferentes tejidos del organismo hacia la leche. Los mecanismos por los cuales la hormona ejerce sus efectos galactopoyéticos incluyen cambios coordinados en el metabolismo de las proteínas, grasas y carbohidratos del organismo materno, de forma que los nutrientes se dirijan hacia la síntesis de leche. La GH tiene efectos lipolíticos y diabetogénicos (eleva la glucosa plasmática) e incrementa el flujo sanguíneo a la GM:

- La GH incrementa los índices de pérdida irreversible de glucosa en lactosa de la leche, pero reduce la oxidación de la glucosa: el resultado es un aumento de la síntesis de lactosa, mientras que las concentraciones de glucosa en el suero se mantienen en valores normales.
- La GH incrementa la captación de aminoácidos hacia la secreción de leche, pero la magnitud de este incremento depende de las reservas de proteínas lábiles disponibles por el animal. Cuando las vacas se encuentran nutricionalmente con un balance de energía negativo, la GH exógena incrementa las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y aumenta la pérdida irreversible de los mismos en la grasa de la leche. En estas condiciones, la leche contiene una mayor proporción de ácidos grasos de cadena larga característicos de los depósitos de grasas del organismo. Así, la GH moviliza las reservas de lípidos e incrementa la oxidación de ácidos grasos libres para conservar otros nutrientes, como la glucosa y los aminoácidos. Si, por el contrario, la dieta es suficiente para cubrir las demandas nutricionales de lactación en la madre, la GH no tiene ningún efecto en el metabolismo de la grasa.
- La GH no afecta a la composición en Ca^{2+} y P de la leche. Cuando los rendimientos o producción

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

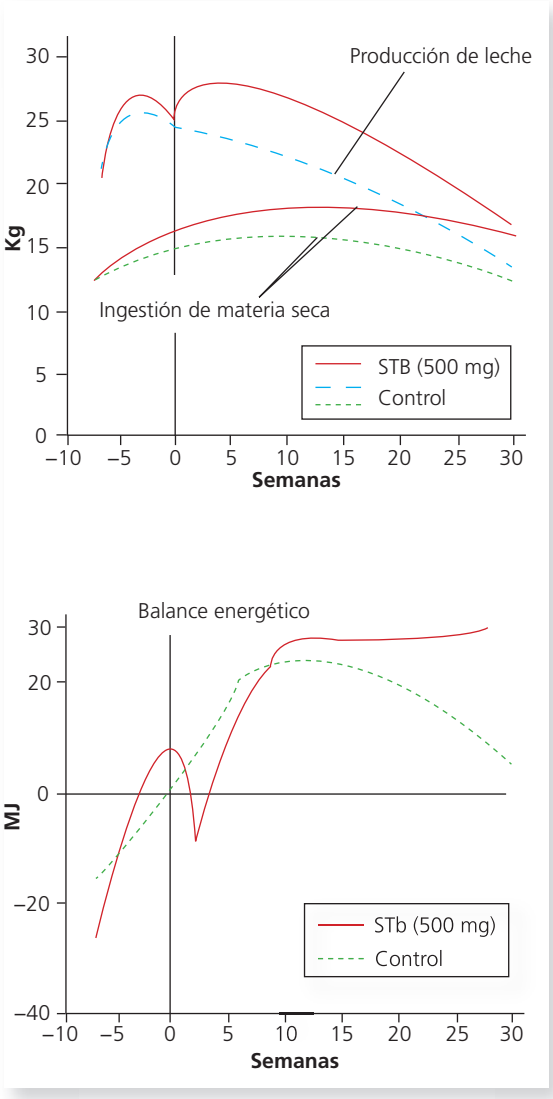


Figura 68.6 Efectos de la hormona de crecimiento, la somatotropina bovina (STb), en la producción láctea del ganado vacuno. Durante un período de 30 semanas, la inyección de STb produce un aumento de la producción de leche y un ligero incremento en la ingestión de materia seca. Después de originar un pequeño descenso durante las 10 primeras semanas, la STb mejora y mantiene el balance energético durante las 20 semanas siguientes.

de leche son altos, sin embargo, la absorción alimentaria y los índices de movilización a partir de las reservas tisulares deben adaptarse para suplir la secreción incrementada de Ca^{2+} y P en la leche.

Los lugares de acción de la GH son posiblemente extramamarios, ya que la hormona se une específicamente a las células hepáticas, pero no al tejido mamario bovino. Por tanto, las propiedades galactopoyéticas de la GH son mediadas fuera de la célula mamaria. En la cabra, la GH incrementa el flujo sanguíneo a la GM aumentando el aporte de sustratos y, por tanto, la síntesis de leche.

Glucocorticoides

Los estímulos asociados al amamantamiento u ordeño incrementan la liberación de ACTH, que consecuentemente induce la liberación de glucocorticoides a la sangre, que llegan a la GM, donde se unen a receptores específicos, cuyo número se incrementa considerablemente en hembras en lactación. La unión de la hormona a sus receptores está asociada a la captación de glucosa por parte de la célula mamaria. La concentración de glucocorticoides libres en el citoplasma de las células mamarias de hembras lactantes es mucho mayor que en hembras gestantes; no obstante, la célula mamaria tiene la capacidad de acilar la corticosterona, regulando así su actividad biológica.

Hormonas tiroideas

Los efectos galactopoyéticos de las hormonas tiroideas han sido caracterizados fundamentalmente en los rumiantes. Durante la lactación, las concentraciones del suero y los índices de secreción de tiroxina son bajos comparados con animales no lactantes. Además, las vacas con alta producción de leche poseen concentraciones de tiroxina menores, incrementando estas diferencias las temperaturas ambientales. En general, las concentraciones de tiroxina están en relación inversa con la producción de leche en los primeros estadios de la lactación, pero no posteriormente: la hembra en lactación, fundamentalmente en los primeros estadios, se encuentra en un estado hipotiroideo. Debido a que los animales se encuentran en un balance de energía negativo en la lactación temprana, estos cambios en la secreción de la hormona tiroidea están relacionados con adaptaciones metabólicas para cambiar el aporte de energía: la secreción disminuida de hormonas tiroideas durante la lactación reduciría el metabolismo periférico, lo que permitiría una utilización preferencial de los sustratos energéticos por el tejido mamario.

Insulina

La insulina estimula la captación de glucosa y su utilización en muchos tejidos periféricos; sin embargo, en el tejido mamario bovino, la captación de glucosa, acetato, 3-hidroxibutirato y triglicéridos es independiente de la insulina. Parece ser que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los efectos principales de la hormona durante la segunda etapa de la lactogénesis no están directamente mediados en la GM bovina. La insulina inhibe la gluconeogénesis y la producción de glucosa a partir del hígado, mientras que estimula la síntesis de proteínas y lípidos, inhibiendo la proteólisis y lipólisis en el músculo y tejido adiposo. En la hembra lactante, hay un descenso de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético, lo que incrementa la disponibilidad de la glucosa en la GM. Con el fin de conservar la glucosa para la síntesis de leche, los rumiantes han desarrollado mecanismos de ahorro de glucosa en la GM y otros tejidos (por ejemplo, el músculo) utilizando otros metabolitos, como los ácidos grasos no esterificados y los cuerpos cetónicos, como fuentes de actividad metabólica. En los rumiantes, la insulina incrementa la utilización de acetato del tejido adiposo.

Leptina y hormonas gastrointestinales

Existen otras hormonas implicadas en la regulación del aporte de nutrientes a la GM en la hembra en lactación. La leptina actúa preferentemente en aquellas regiones del cerebro implicadas en la regulación del metabolismo energético, donde un descenso de la hormona informa al sistema nervioso central de que el balance de energía es insuficiente. Las hormonas gastrointestinales como gastrina, colecistoquinina y somatostatina están implicadas en la regulación de la absorción de nutrientes en rumiantes y otras especies. Los niveles plasmáticos de gastrina y colecistoquinina alcanzan valores máximos al comienzo de la lactación, para declinar entonces gradualmente.

Esteroides ováricos

Los estrógenos poseen una acción inhibidora sobre la síntesis de leche (el tratamiento con estrógenos se ha utilizado clínicamente para inhibir la lactación en mujeres). Esta acción inhibidora de los estrógenos está asociada a la desaparición de las miofibrillas de las células mioepiteliales que rodean los alveolos, inhibiendo así el reflejo de expulsión.

Si bien la progesterona inhibe la primera parte de la lactogénesis, no tiene ningún efecto en la lactación ya establecida. Además, en vacas lactantes, el número de receptores para la hormona se reduce en un 70 %, y la progesterona posee más afinidad por la grasa de la leche que por los receptores mamarios: la grasa de la leche dentro de la célula mamaria secuestra la progesterona y anula su actividad biológica.

EXPULSIÓN DE LA LECHE: REFLEJO DE SUCCIÓN

La succión asociada al amamantamiento u ordeño es uno de los factores más potentes que favorecen el establecimiento de la lactación. La expulsión activa de la leche de la GM constituye uno de los ejemplos más representativos del control neuroendocrino de los procesos reproductores, bajo la actividad integrada de los sistemas nervioso y endocrino. Como propusieron por primera vez Ely y Petersen en 1941, la expulsión de la leche está regulada por un arco reflejo, en el cual, la parte aferente está formada por las vías ascendentes que transmiten el estímulo de succión desde el pezón al hipotálamo, y la parte eferente está constituida por las neuronas hipotalámicas, que contienen oxitocina y se proyectan en la hipófisis posterior (figura 68.7).

Inervación funcional de la GM

La inervación de la GM es similar a la de la piel, dado su origen embrionario común, y comprende fibras nerviosas sensitivas somáticas y fibras motoras simpáticas procedentes de los distintos segmentos de la médula espinal, dependiendo de la localización torácica, abdominal y/o inguinal de las GM de la especie considerada. Los nervios sensitivos se distribuyen principalmente por la piel que rodea la GM, y su número se hace excepcionalmente grande en la zona del pezón. La mayoría de los receptores sensoriales de esta zona son terminaciones nerviosas libres no mielinizadas, normalmente agrupadas en haces y envueltas en una célula de Schwan. Por el contrario, la inervación sensitiva del parénquima mamario es muy limitada, lo cual está relacionado con la escasa sensibilidad del tejido mamario profundo. Las terminaciones motoras de naturaleza simpática o adrenérgica se localizan principalmente en la pared de los vasos sanguíneos matriz conjuntiva, conductos mayores y músculos que rodean la cisterna de la glándula y el pezón en los rumiantes. No existen, sin embargo, terminaciones motoras en las células mioepiteliales que rodean los alveolos, de forma que la inervación motora no es responsable de la expulsión de la leche.

La transmisión de la excitación provocada por el conjunto de estímulos asociados al amamantamiento u ordeño desde los pezones afecta a un complejo de vías espinales ascendentes y, posiblemente, vías bulbares que analizan, integran y regulan estos impulsos aferentes a los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que a su vez transmiten el impulso a la neurohipófisis.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

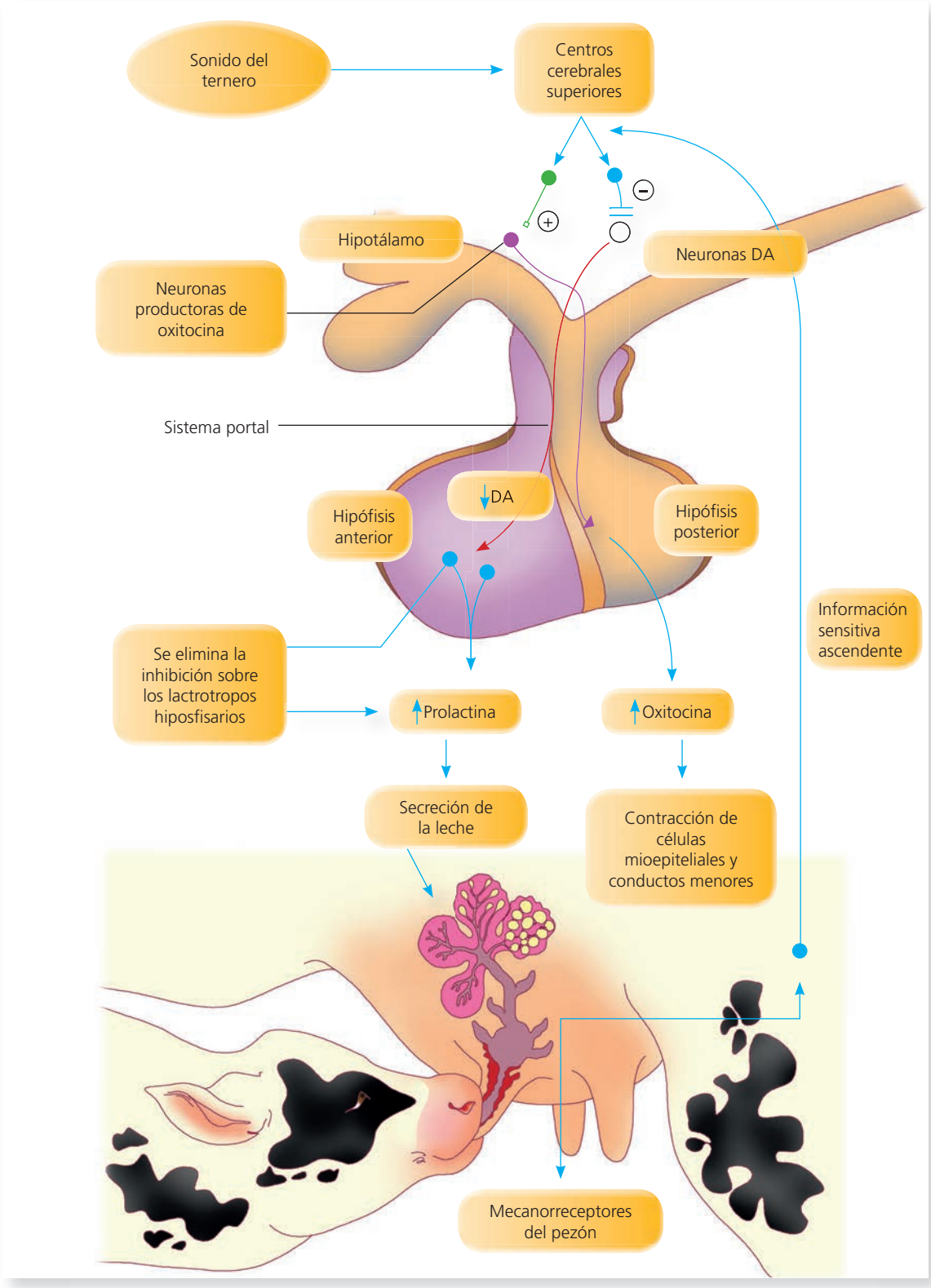


Figura 68.7 Reflejo de succión. La expulsión de la leche es un reflejo neuroendocrino. La estimulación de las terminaciones sensoriales del pezón produce una señal nerviosa que viaja al hipotálamo liberando oxitocina de la neurohipófisis, que estimula las células mioepiteliales para contraer el alveolo y relaja los conductos menores, originando la expulsión de la leche. La succión es, asimismo, un poderoso estímulo para la secreción de prolactina y mantenimiento de la lactación. DA: dopamina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Regulación de la liberación de oxitocina

La parte eferente del reflejo neuroendocrino de la expulsión de leche está constituida por las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que secretan oxitocina y vasopresina. Ambas hormonas son producidas y reguladas por dos poblaciones neuronales funcionalmente distintas, y los dos núcleos hipotalámicos contienen ambos tipos celulares, variando su proporción entre las diferentes especies. Las fibras neurosecretoras no mielínicas de los núcleos supraóptico y paraventricular se proyectan en la neurohipófisis, cuyos axones neurosecretores se caracterizan por numerosas dilataciones o cuerpos de Herring, lugares para el almacenamiento y degradación de los gránulos neurosecretores. Dichas terminaciones contactan con capilares fenestrados (estando, por tanto, fuera de la barrera hematoencefálica) y se hallan envueltas por células especializadas de tipo glial, denominadas pituicitos.

Durante la lactación, las neuronas que secretan oxitocina se ven sometidas a una serie de modificaciones estructurales y de comportamiento. Las primeras incluyen una hipertrofia de las neuronas magnocelulares oxitocinérgicas, acompañada de cambios intracelulares en las organelas relacionadas con la síntesis de hormona. Además, la lactación está asociada a una reorganización estructural extensiva de los contactos sinápticos y relaciones gliales de dichas células. Así, en las hembras en lactación, las neuronas neurosecretoras van a presentar un mayor número de contactos directos soma-soma o soma-dendrita, así como también de dobles sinapsis. Estos cambios, que afectan exclusivamente a las neuronas que secretan oxitocina, parecen estar relacionados con la descarga de potenciales de acción de forma sincronizada por parte de dichas células: las modificaciones estructurales descritas proporcionan un medio potencial para producir tal sincronización, bien por interacción electrónica, o bien por aferencia sináptica simultánea.

Los estudios del comportamiento eléctrico de las células neurosecretoras individuales se han llevado a cabo mediante registros extracelulares de sus potenciales de acción. Estas neuronas muestran una actividad eléctrica espontánea, caracterizada por descargas de potenciales de acción de baja frecuencia. Sin embargo, precediendo a cada respuesta de expulsión de leche, las células de oxitocina muestran una descarga de actividad breve, pero de alta frecuencia. Minutos después de esta breve pero explosiva descarga, se produce un incremento de la presión intramamaria que señala la expulsión de leche. Este retraso representa el tiempo requerido para que la oxitocina sea liberada de la neurohipófisis a la circulación sanguínea e inicie la contracción del mioepitelio.

La mayoría de las especies presentan un patrón de secreción pulsátil de oxitocina. Existe una correlación entre la actividad eléctrica de las neuronas magnocelulares que secretan oxitocina y los niveles de la hormona en el plasma durante la succión. Antes de que la succión comience, la actividad neuronal es lenta e irregular y los niveles de oxitocina en sangre casi indetectables. Después del comienzo de la succión, las neuronas muestran una serie de descargas de potenciales de alta frecuencia, con posteriores descargas relacionadas con la activación secundaria de los nervios del pezón cuando la madre retira a las crías y se lame los pezones. Estas descargas de potenciales precipitan la elevación prolongada de los niveles de oxitocina en sangre. Existen, además, una serie de estímulos que condicionan la liberación refleja de oxitocina, como son estímulos de orden visual o auditivo. Así, la presencia y el sonido del ternero desencadenan el reflejo de expulsión de leche en la vaca. En la mujer, se han demostrado también expulsiones espontáneas de leche entre los episodios de amamantamiento desencadenadas por la vista o el sonido del bebé, y relacionadas con la secreción pulsátil de oxitocina. La actividad eléctrica generada en los cuerpos celulares de las neuronas que secretan oxitocina está conducida por sus axones al lóbulo posterior de la hipófisis. La despolarización de estas terminaciones causa la liberación de los gránulos de neurosecreción por un proceso de exocitosis.

Expulsión de la leche

La oxitocina liberada por la neurohipófisis es transportada por la sangre a la GM; el rico aporte capilar a los alveolos hace que la hormona alcance fácilmente el mioepitelio, excepto cuando existe una "inhibición periférica del reflejo de expulsión". La activación simpático-adrenal causa una vasoconstricción de los vasos que irrigan la GM e impide que la oxitocina llegue a las células mioepiteliales, constituyendo las bases periféricas del bloqueo del reflejo de expulsión en condiciones graves de estrés.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las células mioepiteliales están presentes en la GM de hembras vírgenes, pero su número aumenta considerablemente durante la gestación bajo la acción de los esteroides ováricos, fundamentalmente los estrógenos. Estas células no completan su desarrollo morfológico hasta el comienzo de la lactación, cuando son agrupadas con miofilamentos, coincidiendo con el comienzo de la actividad contráctil. Los receptores para la oxitocina aparecen en dichas células antes del comienzo del parto, su número es máximo durante la lactación y desaparecen durante el destete, coincidiendo con la gestación de la GM.

En condiciones normales, una vez que la oxitocina alcanza las células mioepiteliales, se une a los receptores específicos de la membrana, induciendo una contracción en la que interviene una cinasa de la cadena ligera de la miosina dependiente del Ca^{2+}. La hormona induce un influjo del Ca^{2+} extracelular a través de canales voltaje-dependientes y también desencadena la liberación de Ca^{2+} intracelular. La oxitocina incrementa también los niveles de AMPc intracelular. La acción de la oxitocina es breve: la separación de su receptor y el cese del mecanismo de contracción ocurren rápidamente, en cuestión de segundos, una vez que las concentraciones extracelulares de la hormona declinan. Así pues, la oxitocina actúa sobre las células mioepiteliales que rodean los alveolos y conductos menores de la GM, provocando su contracción y la expulsión de la leche. A su vez, se produce la relajación de los conductos mayores y de la cisterna de la glándula y del pezón en los rumiantes, lo que hace posible el agrandamiento de estas estructuras para alojar el volumen de leche expulsado. La presión intramamaria se eleva como resultado de la vigorosa expulsión de leche desde los alveolos y conductos menores, y la succión del lactante o del ordeñador únicamente tiene que vencer la resistencia del esfínter del pezón para conseguir la completa extracción de la leche. En muchos animales, la presión intramamaria es suficientemente grande como para vencer la resistencia del esfínter del pezón y empujar la leche, que sale a gotas o borbotones.

Una vez que se inicia la bajada de la leche, no se libera de forma inmediata el volumen completo de leche almacenado en los alveolos. La oxitocina tiene una vida media de 2-3 minutos una vez que interacciona con el receptor, que es más corta que el tiempo medio de ordeño o amamantamiento, por lo que la retirada máxima de la fracción alveolar de leche requiere una estimulación continua del pezón en el curso del proceso de retirada de la leche.

ANESTRO LACTACIONAL

En todas las especies de mamíferos el principal papel de la lactación es asegurar el desarrollo de las crías mediante la nutrición en forma de leche. Sin embargo, en muchas especies, aunque no en todas, también desempeña un papel fundamental en la estrategia reproductora. En general, la alteración provocada por la lactación en la actividad reproductora, que se conoce con el nombre de anestro lactacional, se debe a que el estímulo de succión suprime la liberación de gonadotropinas, fundamentalmente de LH, evitando el desarrollo folicular y la ovulación. En relación con las especies domésticas, la cerda generalmente permanece en anestro las 4-6 primeras semanas de lactación y, después del destete, el estro y la ovulación normalmente reaparecen en 3-10 días. Las distintas razas de ovejas experimentan durante la estación reproductora un largo período de anestro, comenzando la estación reproductora cuando los días se hacen más cortos, en el otoño. En ovejas que amamantan a sus crías, el estro se retrasa aproximadamente 3 semanas (período variable dependiendo de la raza). Los períodos medios de restauración del ciclo estral en vacas en lactación son aproximadamente de 25 días en hembras que son ordeñadas, y alrededor de 60 en animales que amamantan a sus crías. Existe una influencia importante del fotoperiodo y la nutrición en la variabilidad de esta fase en las vacas que crían a sus terneros. Existen diversos mecanismos comunes a los efectos inhibidores de la succión sobre la liberación de gonadotropinas en las diferentes especies:

- Tanto los niveles plasmáticos como los hipofisarios de FSH retornan pronto, después del parto, a los valores normales del ciclo estral. En realidad, la secreción de FSH requiere una estimulación mínima por parte de la GnRH, y su liberación está controlada principalmente por los efectos de retroalimentación negativa de los esteroides ováricos y péptidos, principalmente la inhibina folicular.
- En contraste, en todas las especies estudiadas, la succión inhibe claramente la liberación pulsátil normal de LH, mediante una inhibición de la liberación hipotalámica de GnRH.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La estrecha relación entre la succión y la PRL nos lleva a pensar que los niveles elevados de la hormona pueden estar directamente implicados en la supresión de la liberación hipotalámica de GnRH; sin embargo, la única acción directa demostrada de la PRL es la que ejerce sobre el ovario, reduciendo la secreción folicular de estradiol. Parece ser que el mecanismo más aceptado para explicar el efecto inhibidor de la succión sobre la liberación hipotalámica de GnRH implica a los péptidos opioides. Está demostrado que los opioides inhiben la liberación de LH y estimulan la secreción de PRL. El tratamiento con naloxona (bloqueante específico de los opioides) en cerdas que amamantan a sus crías induce un incremento marcado en la liberación de LH y una supresión en la secreción de PRL, mientras que se ha demostrado en la oveja una secreción incrementada de endorfina en respuesta al estímulo de succión. Estas observaciones sugieren que la liberación de opioides inducida por el estímulo de succión puede ser el principal mediador del bloqueo de la liberación de LH durante la lactación.

CESE DE LA ACTIVIDAD SECRETORA E INVOLUCIÓN DE LA GM

La involución es un término que hace referencia a la regresión gradual de la GM después de haber cumplido las funciones durante una lactación normal. En los animales domésticos, la involución de la GM puede ser iniciada o gradual. La primera se refiere a la regresión de la GM como resultado del cese repentino del amamantamiento o destete durante la galactopoyesis. La segunda se refiere a la regresión de la GM durante el curso normal de la lactación. La involución iniciada es de valor práctico en el ganado porcino, ya que el objetivo de producción es incrementar el número de crías por camada más que el rendimiento anual de leche. El destete repentino de los animales en plena lactación se acompaña de una distensión marcada de la glándula durante 3-4 días. El líquido intersticial se infiltra con los constituyentes de la leche (edema de leche). La distensión coincide con una infiltración neutrófila, seguida de la aparición de macrófagos (células espumosas, cuerpos de Donné), antes de que se establezca una dominancia linfocítica, normalmente en el cuarto día en la oveja.

Al igual que los demás estadios del proceso de lactación, la involución de la GM está bajo el control endocrino. Se produce una pérdida de las células epiteliales mamarias por apoptosis, que se relaciona con el descenso de los niveles de PRL, GH y IGF-I. Los niveles bajos de PRL pueden considerarse como la señal principal para el control de la muerte celular durante la involución de la GM.

La involución gradual no se realiza uniformemente a través de la glándula. Las áreas adyacentes a las paredes abdominales son las últimas en involucionar. La producción de lactoferrina por las células epiteliales mamarias se incrementa (como en las mastitis agudas) para ejercer un efecto bacteriostático. Se trata de la principal proteína que se une al hierro de la leche, y es un factor protector natural.

SIGNIFICACIÓN FISIOLÓGICA DEL CALOSTRO PARA EL RECIÉN NACIDO

El calostro es la secreción elaborada por la GM en el momento y en las horas que siguen al parto, transformándose en leche en los días siguientes. Se trata de un líquido de transición entre el precalostro y la leche, y constituye el primer alimento del recién nacido. Aparte de su gran valor nutritivo, confiere inmunidad pasiva y tiene un ligero efecto laxante que contribuye a limpiar el intestino del meconio (material mucilaginoso pardo verdoso que se encuentra en el intestino del feto a término). El calostro es secretado y almacenado en los alveolos mamarios durante los últimos 2-7 días de gestación y 2-3 días postpartum. Se trata de un líquido viscoso, de sabor acre y color amarillento o marrón debido a su abundante contenido en albúminas y globulinas. Comparado con la leche, tiene un mayor contenido de proteínas, minerales (zinc, hierro), vitaminas (A, E, B_{12}), ácido fólico, colina y riboflavina. Se caracteriza principalmente por su alto contenido en inmunoglobulinas (gammaglobulinas), que pueden representar hasta un 50 % de las proteínas totales y que forman parte de los anticuerpos, siendo, por tanto, fundamentales para la inmunización pasiva del recién nacido. Así, los ungulados (vaca, oveja, cabra, cerda y yegua) son portadores de una placenta sindesmocorial no permeable a los anticuerpos, de forma que los recién nacidos no están inmunizados en el momento del nacimiento y deben formar sus anticuerpos en las primeras semanas de la vida. Estas especies son muy dependientes de las Ig del calostro para adquirir la inmunidad pasiva que les proteja en este primer período. El epitelio intestinal en los recién nacidos de estas especies es muy permeable a los anticuerpos intactos en las 12-16 primeras horas de vida; esta permeabilidad desaparece a las 24-48 horas, siendo, por tanto, recomendable suministrar

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

el calostro durante las primeras 24 horas después del nacimiento, para que obtengan la fracción de gammaglobulinas de la que están desprovistos, de modo que se hagan más resistentes a las enfermedades. El calostro es particularmente rico en IgG, aunque contiene también cantidades considerables de IgA e IgM. El animal recién nacido tiene escasa actividad proteolítica en el intestino, y el calostro contiene inhibidores de la tripsina; consecuentemente, las Ig pasan intactas al íleon, donde son absorbidas por un proceso de pinocitosis.

Durante los dos primeros días de vida, las crías de los perros y de los gatos también necesitan calostro para completar la inmunoprotección conferida a través de la placenta durante la gestación.

El calostro tiene un contenido en lactosa menos elevado que el de la leche, pero es más rico en minerales, principalmente ClNa. Su gran contenido en vitaminas A, B_1, B_2 y C hace que sea un alimento de gran valor para el recién nacido.

Durante los tres primeros días de la lactogénesis II, la composición del calostro, lejos de ser estática, cambia y se transforma gradualmente en leche normal.

En resumen, se puede decir que la GM es uno de los órganos diana más complejos dentro del sistema endocrino, ya que está influida prácticamente por todas las hormonas. Su crecimiento y su actividad secretora dependen de múltiples interacciones hormonales, que pueden ser activas o facilitadoras por naturaleza. Además, las hormonas que actúan juntas para estimular el crecimiento y el desarrollo de la GM pueden ser antagonistas en el proceso de secreción de leche. Por otra parte, el desarrollo óptimo del proceso de lactación requiere la interacción del sistema nervioso, la hipófisis y las hormonas reproductoras y homeostáticas. En definitiva, la lactación es esencial para la supervivencia de los mamíferos, y un conocimiento adecuado de su fisiología es fundamental de cara a los objetivos de producción de ciertas especies domésticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen Tucker, H. "Physiological control of mammary growth, lactogenesis and lactation". *J. Dairy Sci.,* 64:1403-1421, 1980.
- Allen Tucker, H. "Lactation and its hormonal control". En: *The physiology of reproduction*. 1988. Knobil, E., y Neill, J. (eds.). Raven Press Ltd., Nueva York, págs. 2235-2263.
- Álvarez-Oxiley, A.V.; De Sousa, N.M.; Beckers, J.F. "Native and recombinant bovine placental lactogens". *Reprod Boil.* 8(2):85-106, 2008.
- Bernard, V.; Young, J.; Chanson, P.; Binart, N. "New insights in prolactin: pathological implications". *Nat. Rev. Endocrinol*. 11:265-75, 2015.
- Bauman, D.A. y Currie, B. "Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis". *J. Dairy Sci.,* 63:1514-1529, 1980.
- Ben-Jonathan, N.; Arboga, S.T.L. y Hyde, J.F. "Neuroendocrine control of prolactin release". *Progress in neurobiology*, 33:399-447, 1989.
- Bernard, V.; Young, J.; Chanson, P.; Binart, N. "New insights in prolactin: pathological implications". *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015 May; 11(5):265-75.
- Crawford, H.M.; Ellis, S.E.; Dahl, G.E.; McFadden, T.B. "Mammary response to exogenous prolactin or frequent milking during early lactation in dairy cows". *J. Dairy Sci*. 89:4640-4648, 2006.
- Djiane, J. y Durand, P. "Prolactin-progesterone antagonism in self-regulation of prolactin receptors in mammary gland". *Nature*, 266:64 1-643, 1977.
- Gorden, P.J. y Timms, L.L. "Lactation". En: *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13ª edición, 2015. Reece, W.O. y Erickson, H.H. (eds.). Wiley Blackwell.
- Hennighausen, L. y Robinson, G.W. "Information networks in the mammary gland". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 6(9):715-25, 2005.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- McDonald, L.E. y Pineda, M.H. *Endocrinología veterinaria y reproducción*. 4ª edición. 1991. Ed. Interamericana. McGraw-Hill , México.
- McNeilly, A.S. "Suckling and the control of gonadotropin secretion". En: *The physiology of reproduction.* 1988. Knobil, E., y Neill, J. (eds.). Raven Press Ltd., Nueva York, págs. 2217-2234.
- Plant, T. y Zeleznik, A. (eds.) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 4ª ed., 2014. Elsevier.
- Silverthorn, D.U. *Fisiología Humana.* 6ª edición. 2014. Ed. Médica Panamericana.
- Strucken, E.M.; Laurenson, Y.C. y Brockmann, G.A. "Go with the flow-biology and genetics of the lactation cycle". *Front Genet* 26; 6:118, 2015.
- Svennersten-Sjaunja, K. y Olsson, K. "Endocrinology of milk production". *Domest Anim Endocrinol* 29(2): 241-258, 2005.
- Trott, J.F.; Schennink, A.; Petrie, W.K.; Manjarin, R.; VanKlompenberg, M.K. y Hovey, R.C. "Triennial Lactation Symposium: Prolactin: The multifaceted potentiator of mammary growth and function". *J. Anim. Sci.* 90(5):1674-1686, 2012.
- Wakerley, J.B.; Clarke, G. y Summerlee, A.J.S. "Ejection and its control". En: *The physiology of reproduction*. 1988. Knobil, E. y Neill, J. (eds.). Raven Press Ltd., Nueva York, págs. 2283-2321.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 69

Reproducción en equinos

Rafael Vivo Rodríguez

Contenidos:

- **Madurez sexual: pubertad.**
- **Estación reproductora (estacionalidad).**
- **Ciclo estral.**
- **Gestación equina.**
- **Endocrinología de la gestación.**
- **Diagnósticos de gestación.**
- **Parto equino.**
- **Semental.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

MADUREZ SEXUAL: PUBERTAD

La pubertad es la edad en la cual los órganos reproductores se hacen funcionales, representando el comienzo de la fertilidad. En la hembra, la pubertad ocurre aproximadamente entre los 10 y 24 meses de edad (media, 18 meses) y está influida por varios factores, entre los que se encuentran: la nutrición, estación de nacimiento, manejo y enfermedades sistémicas. Potras bien alimentadas nacidas en la primavera alcanzan normalmente la pubertad en la primavera siguiente (12 meses), mientras que las nacidas en otoño la alcanzan en la segunda primavera (14 a 17 meses). Una nutrición deficiente, los parásitos y las enfermedades sistémicas retrasan el comienzo de la pubertad.

En el macho, la pubertad no está tan estrechamente ligada con la primavera del año. Los testículos inician un marcado crecimiento hacia el año de edad, que prosigue durante el segundo año de vida; el proceso de maduración espermática es continuo, apareciendo espermatozoides maduros con capacidad de fertilización hacia los dos años de edad.

ESTACIÓN REPRODUCTORA (ESTACIONALIDAD)

Aunque algunas yeguas parecen ser poliéstricas (pueden producir crías en cualquier época del año), la mayoría son poliéstricas estacionales y su estación reproductora responde a la influencia de la luz (reproductoras de días largos). El ciclo reproductor anual se puede dividir, a su vez, en un período de competencia sexual, caracterizado por ciclos ostrales ovulatorios (estación reproductora), y otro de incompetencia sexual, caracterizado por anovulación (estación no reproductora), estando estas dos estaciones separadas por períodos de transición.

Suele haber una cierta confusión con el uso de expresiones como "anestro", "quiescencia folicular" y "estación reproductora", porque dichas expresiones hacen referencia a la conducta. La conducta de anestro ocurre con mucha menos frecuencia que la ovulación; hay estro pero no ovulación, y las yeguas permanecen receptivas aun cuando los ovarios estén en un estado quiescente y, por tanto, en incompetencia reproductora. Durante el invierno y comienzo de la primavera, aunque la tasa de ovulación sea baja (0 a 10 % en ponis y 20 a 50 % en yeguas), el número de yeguas que muestran celo es de un 20 a un 40 % más alto que el número de ovulaciones.

Hay una gran variación en el comienzo de las estaciones ovulatorias y anovulatorias, porque hay variaciones en la duración de los períodos de transición que ocurren al comienzo de la primavera (anterior al ciclo ovulatorio) y el otoño (anterior al período anovulatorio). Las concentraciones sanguíneas y la frecuencia pulsátil de LH y FSH se incrementan en la primavera y el verano, comparadas con el invierno; esta subida de las gonadotropinas estimula el desarrollo folicular y finalmente la ovulación, la cual marca el final de la transición primaveral. A la inversa, durante la transición otoñal, disminuyen los niveles de LH, lo que resulta en una fase folicular prolongada, un retraso en la ovulación y, por último, anovulación. La gradual subida (primavera) y descenso (otoño) de las gonadotropinas durante los períodos de transición se manifiesta por desarrollos foliculares erráticos y prolongados, estros prolongados y fallos ovulatorios. Los cambios estacionales en los niveles de gonadotropinas son un resultado de los de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), liberada desde el hipotálamo.

La estacionalidad de la reproducción se puede controlar y modificar por varios factores, siendo el fotoperiodo el factor ambiental más importante y consistente de todos ellos. La yegua puede ser considerada como una "reproductora de días largos", cuando las horas de luz aumentan (fotofase), y entra en anovulación cuando aumentan las horas de oscuridad (escotofase). El mecanismo por el cual el fotoperiodo influye en el ciclo implica un complejo camino neuroendocrino; los receptores para el estímulo luminoso están presentes en la retina del ojo y la estimulación de estos receptores inicia una cadena de hechos que implican a la glándula pineal, hipotálamo, pituitaria anterior y ovarios (figura 69.1).

La yegua tiene una fotosensibilidad y un período fotoinducible que depende de la duración de la escotofase precedente. La estimulación del desarrollo ovárico y la ovulación ocurren cuando la luz se prolonga dentro del período fotosensible; la fase fotosensible ocurre de 8 a 10 horas después del comienzo de la escotofase. Si una yegua es sometida a la luz (fotofase) y esta se alarga de 14 a 16 horas (escotofase de 8 a 10 horas), puede perder la influencia antigonadal de la secreción pineal; pero cuando la yegua se mantiene en la oscuridad por 8 horas, se le expone a la luz por dos horas (fase fotosensible) y se le vuelve a la oscuridad, puede ser inducida dentro del ciclo ovulatorio. No obstante, es necesaria la exposición a un fotoperiodo apropiado, de unos dos meses de duración, para que el ciclo pueda ser restablecido. La luz utilizada puede ser una bombilla incandescente de 200 vatios o dos tubos fluorescentes de 40 vatios por ye-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

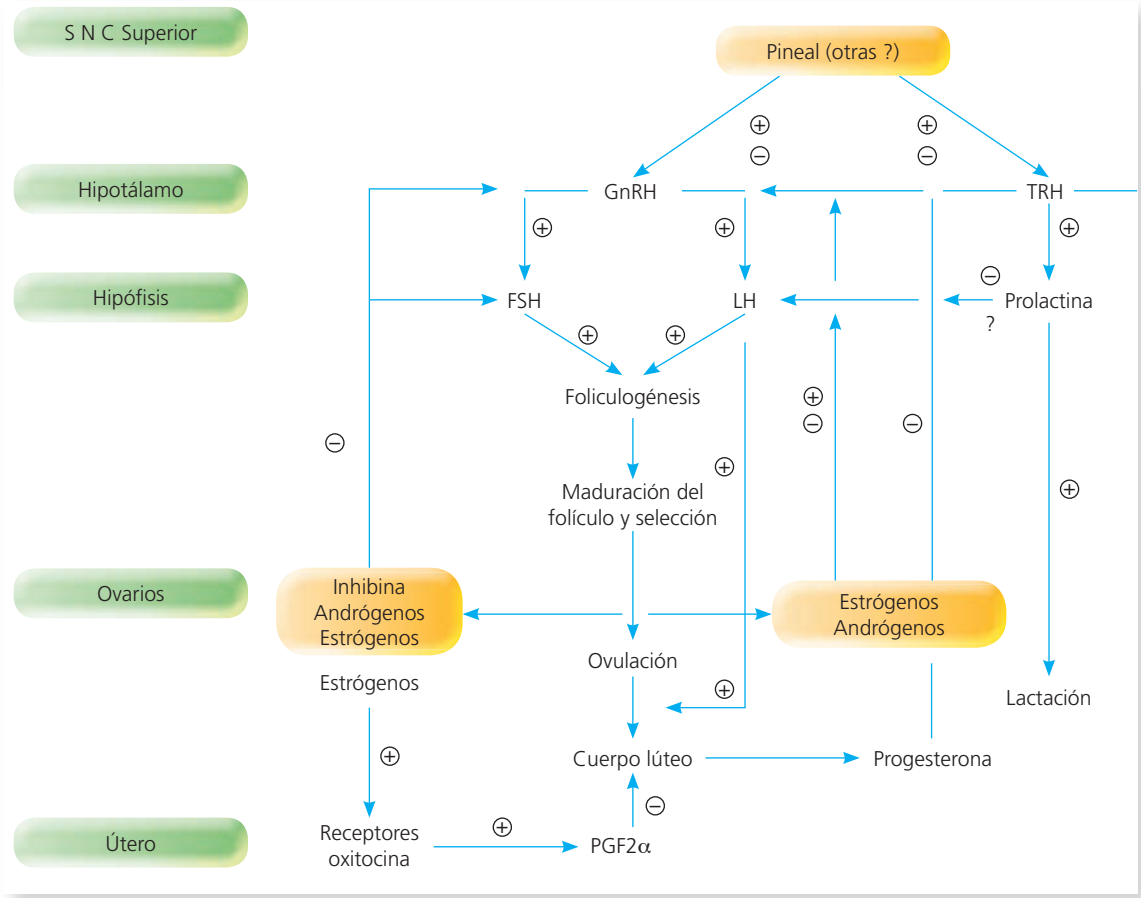


Figura 69.1 Interrelaciones entre las hormonas reproductoras implicadas en el control del ciclo.

gua y box de 4 x 4 m. Aunque parece claro que la función de la glándula pineal puede alterar el ritmo reproductor estacional en respuesta al estímulo luminoso, no está claro si estos efectos dependen de la melatonina o de alguna otra hormona pineal. En cualquier caso, no debe ser descartado.

Otros factores, aunque no tan importantes, que contribuyen a la variación de la estación reproductora incluyen la localización geográfica, raza, nutrición, estrés y unas todavía no definidas diferencias intra- e inter- yeguas. Las yeguas cerca del Ecuador, donde el fotoperiodo no cambia, no tienen aparentemente una reproducción estacional, pero sí sucede en latitudes más altas, con patrones reproductores semejantes para los hemisferios norte y sur, respectivamente, de acuerdo con sus latitudes. Hay diferencias raciales en la estacionalidad: ponis y caballos salvajes tienen períodos ovulatorios y anovulatorios distintos a otras razas, quizá a consecuencia de la domesticación. Un estado nutricional pobre, así como el estrés, pueden retrasar también el comienzo del ciclo ovulatorio, quizá debido a una secreción reducida de LH. En principio, de ello no va a depender el comienzo de la estación ovulatoria en una determinada yegua en años sucesivos.

CICLO ESTRAL

El ciclo estral es ligeramente más largo para ponis (24 ± 3 días) que para yeguas (22 ± 3 días). El ciclo estral se puede dividir en dos fases: folicular y luteal, habiendo variaciones considerables en la duración del mismo entre yeguas, lo cual depende en parte de la raza y la estación. La duración del estro es de 8 y 7 días para ponis y yeguas respectivamente, aunque con rangos de 2 a 11 días. La fase luteal es bastante constante (16 días en ponis y 15 días en yeguas), siendo la variación de la fase folicular la que más contribuye a la variación de la duración del ciclo estral. Dentro de un individuo, la variación de la duración del ciclo estral es un efecto estacional por alteración de la fase folicular, ya que el estro es más largo al comienzo de primavera y otoño (períodos de transición) que en primavera y verano (picos de la estación reproductora). Pueden

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

alterar también la duración del ciclo estral factores como la persistencia del cuerpo lúteo o pérdidas de embriones espontáneas o inducidas, que resultan en una prolongación de la fase luteal.

Los cambios cíclicos en la conducta sexual y la morfología de los ovarios están bajo el control de las hormonas sexuales, que incluyen las hormonas liberadoras GnRH y TRH hipotalámicas; FSH, LH y prolactina desde el lóbulo anterior de la hipófisis; oxitocina desde el lóbulo posterior de la hipófisis; los esteroides ováricos: progestinas, estrógenos y andrógenos; la inhibina del líquido folicular y las prostaglandinas desde el útero.

La GnRH se libera en respuesta a la estimulación del SNC (óptico, olfatorio, táctil y auditivo), es transportada axónicamente hasta el sistema porta e induce la liberación tanto de FSH como de LH hipofisarias. El mecanismo por el que la GnRH efectúa una secreción diferencial de dos gonadotropinas no está claro, aunque sí está implicada la retroalimentación con las hormonas ováricas. La inhibina, los andrógenos, y posiblemente los estrógenos, tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre la FSH, y la progesterona tiene un efecto negativo sobre la LH (figura 69.1); en cuanto a los estrógenos, parecen tener un efecto de retroalimentación positiva sobre la LH.

La secreción de FSH parece seguir un modelo bimodal en la primavera y verano, y un modelo unimodal al final del verano y otoño. En el modelo bimodal, la oleada inicial de FSH comienza al final del estro y alcanza su cima al comienzo del diestro, siendo su comienzo y cima más tempranos para yeguas que para ponis: 1 a 3 días y 5 a 7 días postovulación, respectivamente. Esta oleada inicial está aparentemente ausente al final de la estación ovulatoria. La segunda oleada comienza a la mitad del diestro, culminando al final del diestro con cimas que se producen alrededor de los días 10 a 12 y 14 a 16 postovulación en yeguas y ponis, respectivamente. Los niveles más bajos de FSH se dan durante el comienzo y mitad del estro.

Al contrario de lo que ocurre en otras especies, la concentración de LH en la yegua sube gradualmente y se mantiene por un período más largo de tiempo. Los niveles de LH son bajos durante la mitad del diestro (5 a 15 días postovulación), suben unos pocos días antes del estro (15 a 17 días postovulación), alcanzan la cima, y comienzan a decrecer después de la ovulación (0 a 2 días postovulación), llegando gradualmente al mínimo en los siguientes cuatro días, careciendo la yegua del modelo episódico preovulatorio de secreción de LH característico de otras especies.

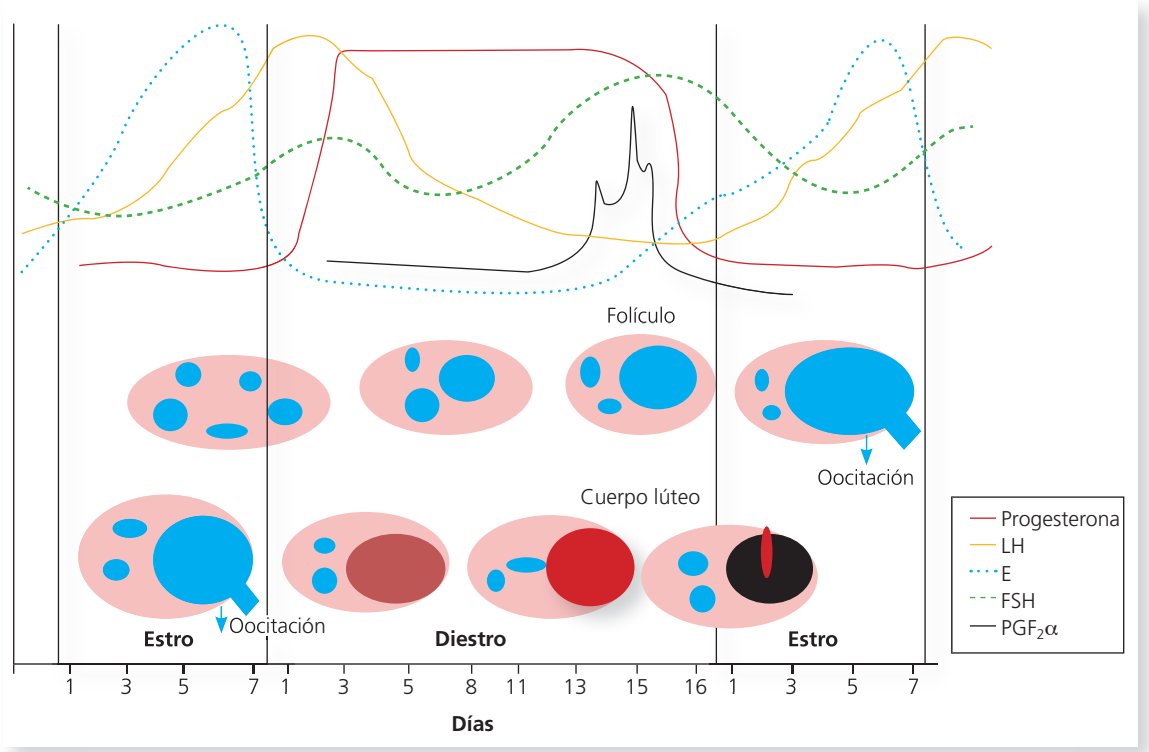


Figura 69.2 Diagrama representando las interrelaciones entre las hormonas reproductoras y los cambios ováricos durante el ciclo estral en la yegua.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La prolactina no parece estar implicada en el control del ciclo ovulatorio de la yegua, aunque en un trabajo reciente se encuentra una marcada subida de prolactina antes del comienzo del estro, habiéndose sugerido un posible eslabón con la luteolisis. Los niveles de prolactina son más altos durante la primavera y verano que en invierno. La hormona liberadora de tirotropina se ha mostrado capaz para inducir la secreción de prolactina en la yegua.

En la yegua, la concentración plasmática de progesterona durante el estro está por debajo de 1 ng/mL, pero se incrementa dentro de las 24 horas siguientes a la ovulación, con subidas ya significativas en las 10 primeras horas, alcanzando picos en los siguientes 5 a 7 días; aunque de modo irregular permanece elevada hasta la luteolisis, sobre los días 13 a 14 postovulación, cayendo a niveles mínimos dentro de los 3 días siguientes (día 16 postovulación, que marca el comienzo del estro).

Las concentraciones de estradiol comienzan a incrementarse entre los días 14 y 16 postovulación y de 6 a 8 días antes de la próxima ovulación; aproximadamente 2 días antes de la misma aparecen picos de concentración, decreciendo al tiempo de la ovulación, y se alcanzan concentraciones mínimas al final del estro, que suelen permanecer bajas durante el diestro.

Los niveles de testosterona y androstenodiona, aparentemente de origen folicular, se incrementan durante el estro y alcanzan picos normalmente un día antes de la ovulación, aunque el significado de esto no está claro.

Recientes estudios han demostrado que la oxitocina, en respuesta al incremento de los niveles de estrógenos, induce la producción uterina de prostaglandinas, sobre los días 14 a 17 postovulación, y como consecuencia se produce la luteolisis. Los niveles de oxitocina se elevan hacia el día 15 postovulación y el número de receptores para la oxitocina en el útero se incrementa durante los días 14 a 17 postovulación. El máximo nivel circulante de metabolitos de prostaglandina en respuesta a la administración de oxitocina exógena se da alrededor del día 14 postovulación, lo que coincide con el comienzo de la luteolisis fisiológica inducida por la prostaglandina en la yegua.

Estro

El estro es definido como el período de receptividad sexual y se caracteriza en la yegua porque la vulva aparece más grande e inflamada, de color escarlata anaranjado, húmeda, brillante y cubierta de una capa de moco transparente; deflexión lateral o levantamiento de la cola; presentación perineal hacia el semental con los miembros posteriores en cuclillas; frecuentes emisiones de orina y guiños del clítoris; por último, permanece inmóvil para ser montada, aunque en algunas ocasiones se muestra agresiva y propensa a patear, morder o cocear al semental si se le acerca.

La conducta del estro se debe a los altos niveles de estrógenos circulantes que siguen a la caída de la progesterona, teniendo gran importancia el momento de la regresión luteal en relación con la ovulación para una expresión normal del celo, pues se han encontrado estros silenciosos no solo asociados a bajos niveles de 17β estradiol circulante, sino también a un corto intervalo entre la regresión luteal y la ovulación. Bajo la acción de los estrógenos hay cambios en los genitales tubulares: el cérvix se hace edematoso, se dilata y permite el paso de 2 a 4 dedos, perdiendo la tubularidad. Durante el estro, el útero también pierde su tono y tubularidad y se vuelve flácido. Por medio de ultrasonidos, se puede ver cómo el endometrio presenta imágenes muy diferentes durante el estro y el diestro; durante el estro, hay edemas e hipertrofia de los pliegues endometriales, pudiendo observarse pequeñas cantidades de fluido intrauterino que, si se observan durante el diestro, habría que considerarlas patológicas. Los cambios en los ovarios durante el estro implican la regresión luteal y el crecimiento folicular. La vida funcional del cuerpo lúteo durante el ciclo estral termina entre los 14 y 16 días.

Existen algunas controversias respecto al crecimiento folicular y la selección del folículo ovulatorio; al principio se creía que había dos ondas de crecimiento folicular, bien coincidiendo con el modelo bimodal de liberación de FSH al comienzo de la estación reproductora, o bien coincidiendo con el modelo unimodal de liberación de FSH al final de la estación reproductora. Examinada la población dinámica folicular durante el ciclo estral por ultrasonografía transrectal en tiempo real, no parece que sea cierta la teoría de las dos ondas de crecimiento folicular, sino que se trata de una simple onda de folículos (>de 10 mm de diámetro) cuya actividad está detenida en la mitad del diestro (días 6 a 10 postovulación), produciéndose un incremento continuo en el número de folículos (>10 mm) hasta 6 ó 7 días antes de la ovulación. Cuando se produce la oleada de LH, numerosos folículos grandes (>20 mm de diámetro) dejan de crecer e involucionan al ser seleccionado el folículo destinado a ovular sobre el día 15 ó 16 postovulación, el cual continúa su crecimiento alcanzando diámetros de 45 a 70 mm antes de la ruptura folicular (figura 69.3).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

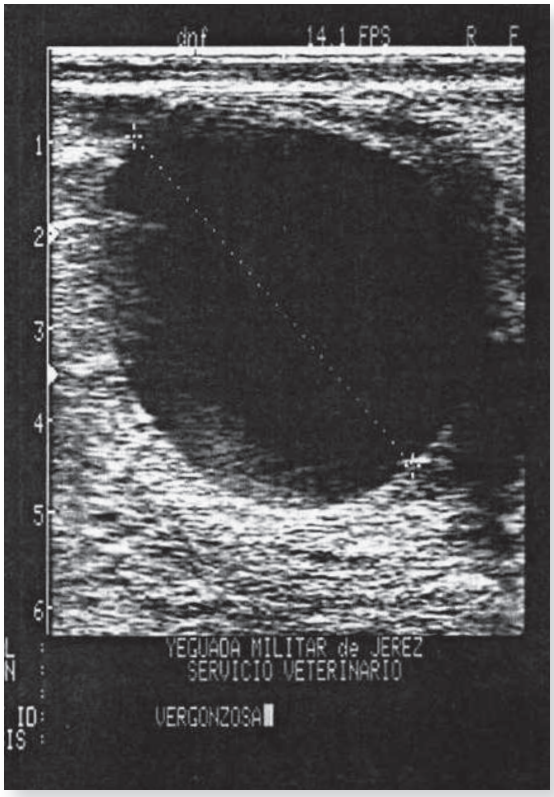


Figura 69.3 Folículo preovulato de 4,75 cm de diámetro.

Diestro

El diestro es definido como el período entre estadios de receptividad sexual o bien como fase luteal en la yegua. Durante el diestro, el cérvix y el útero pierden el edema característico del estro, el cérvix está cerrado, el cérvix y el útero recuperan su tono y su tubularidad vuelve a ser palpable. Ultrasónicamente los pliegues endometriales no son visibles y el útero tiene una apariencia gris homogénea.

Durante el diestro, tiene lugar la formación y maduración del cuerpo lúteo (días 0 a 5 postovulación), aunque la liberación de progesterona sube significativamente dentro de las 10 horas siguientes a la ovulación. El cuerpo lúteo en la yegua solo es palpable en los primeros días de postovulación, aunque ultrasónicamente puede ser visible por un período de unos 17 días. La persistencia espontánea del cuerpo lúteo en yeguas no cubiertas se da en el 9 al 25 por 100 de los ciclos estrales, siendo esta incidencia mucho más baja en los ponis. La persistencia de cuerpos lúteos subsecuentes a pérdidas embrionarias tempranas es mucho mayor si la pérdida ocurre después del reconocimiento materno de la gestación (es decir, después del día 15), que si la pérdida ocurre antes del reconocimiento. Por otro lado, la determinación de la incidencia de cuerpos lúteos persistentes se complica por la producción aparente de ovulaciones a mitad del ciclo, que determinan la formación de nuevos cuerpos lúteos.

Control del ciclo

En la figura 69.1 se ilustra un modelo de las interacciones hormonales y el control del ciclo. En niveles superiores, la estación (fotoperiodo) ejerce sus efectos sobre el SNC (particularmente en la glándula pineal), para alterar la secreción de GnRH en el hipotálamo. La GnRH actúa sobre la pituitaria anterior para liberar las gonadotropinas, encontrándose altos niveles de FSH y LH durante la estación ovulatoria y bajos niveles en la estación anovulatoria. Las gonadotropinas regulan la actividad ovárica y, a su vez, los productos del ovario regulan la secreción máxima de gonadotropinas, resultando así fluctuaciones cíclicas.

En cuanto a la retroalimentación endocrinológica, parece que, tras la onda de actividad folicular, la subida de FSH en la mitad del diestro es la fuerza conductora (figuras 69.1 y 69.2). El crecimiento folicular produce un incremento en las cantidades de estrógenos, los cuales ejercen una retroalimentación positiva sobre los niveles circulantes de LH y están temporalmente relacionados con una caída en la FSH. La FSH y los estrógenos inducen a los receptores LH tanto en las células de la teca interna como en las de la granulosa de los folículos preovulatorios. Las células de la granulosa en los folículos preovulatorios producen inhibina y sustancias parecidas a la inhibina, con retroalimentación sobre el hipotálamo y pituitaria para inhibir específicamente la secreción de FSH. Los andrógenos producidos por los folículos en crecimiento también inhiben la liberación de FSH y, posiblemente, la LH. Al final del diestro, los altos niveles circulantes de estrógenos se piensa que inducen la liberación de oxitocina, así como la formación de receptores oxitócicos en el útero. La oxitocina estimula la producción de picos de prostaglandinas por el útero durante el final del diestro, resultando en luteolisis y en una caída precipitada de la progesterona.

Hasta la luteolisis, los altos niveles de progesterona mantienen una retroalimentación negativa sobre la LH. Después de la luteolisis, la LH comienza a subir y participa en la selección y ovulación del folículo ovulatorio. Los niveles máximos de LH se consiguen inmediatamente después de la ovulación, y son probablemente importantes en el mantenimiento del cuerpo lúteo. Después de la ovulación, los niveles de inhibina, andrógenos y estrógenos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

caen, eliminando el efecto de retroalimentación negativa sobre la FSH. La FSH sube otra vez durante el siguiente diestro y el ciclo se repite.

GESTACIÓN EQUINA

Momento de la fertilización

La cubrición o la inseminación artificial de la yegua en los primeros días del estro nos da como resultado una baja fertilidad y, aunque el momento ideal no se ha determinado, hay datos que cifran el éxito en un 86 % si la cubrición es poco antes de la oocitación, en un 74 % si se realiza en el momento de la oocitación, y solo en un 30 % si se hace de 2 a 10 horas después de la oocitación.

El espermatozoide equino sobrevive por término medio unos 2 días en el tracto genital de la yegua, con variaciones desde algunas horas, a 6 o 7 días, en lo cual influyen factores individuales del semental y el ambiente útero-tubárico materno. El oocito permanece viable y puede ser fecundado solo durante 6 a 12 horas. No se sabe aún, pero es posible que así sea, si el espermatozoide debe sufrir una capacitación; en principio tendría lugar 2 horas después de que el espermatozoide tome contacto con las secreciones del tracto genital de la hembra.

Oocito y transporte del óvulo

En el momento de la oocitación, el oocito no está rodeado por la corona radiada y sí por una masa gelatinosa de origen ovárico que se conoce como masa en expansión del *cúmulus oophorus*, la cual es necesaria para el transporte en el oviducto, desapareciendo a los dos días. Los oocitos que se encuentran detenidos en la primera profase de la primera división meiótica, si no son fecundados son retenidos en el oviducto y no pasan al útero, mientras que los fecundados continúan su desarrollo y descienden por el oviducto hacia el útero, empleando para ello un tiempo que oscila entre 5 y 6 días después de la oocitación, encontrándose en esos momentos en la etapa de mórula o comienzos de blastocisto, manteniendo la zona pelúcida del mismo tamaño (150 micras) que la de un oocito no fecundado. Cuando entra al útero, el complejo crece rápidamente hasta alcanzar el tamaño de 1 mm de diámetro aproximadamente el día 8, disminuyendo rápidamente de espesor la zona pelúcida, la cual, a diferencia de lo que ocurre en otras especies, no se rompe en la expansión del blastocisto, sino que adelgaza progresivamente y desaparece. Entre el día 8 y 17, una membrana no celular formada por glucoproteínas crea una cápsula que rodea al embrión. Aproximadamente en el 50 % de los casos se presenta migración transuterina de los huevos.

Reconocimiento materno

Hay poca información sobre el reconocimiento materno precoz de la preñez en la yegua. Se supone que el blastocisto equino puede estar protegido del rechazo inmunitario por la presencia de las glucoproteínas de la zona pelúcida. Además, se ha comprobado la presencia de un factor con efecto inmunosupresor por proteínas específicas de la preñez, denominado factor de preñez temprana (FPT), que está presente entre la cuarta y sexta horas de la cópula fértil en la ratona y en la oveja, y 48 horas después en la yegua y en la mujer. La detección de estas proteínas como método de diagnóstico precoz de la gestación, así como para determinar pérdidas embrionarias, está siendo investigada en la actualidad.

Implantación

La implantación se retrasa en la yegua hasta que el producto no tiene 7,5 cm de diámetro; unos 35 a 60 días después de la fertilización. Las células externas corioalantoideas ahondan en el endometrio y forman las criptas endometriales. La implantación se realiza de forma gradual después de 35 a 45 días, y puede no ser profunda hasta el día 60. Las células productoras de PMSG son de origen fetal.

Placenta

La placenta en la yegua se clasifica como difusa, microcotiledonaria y epiteliocorial. Los microcotiledones, que son una característica distintiva de la placenta equina madura, se encuentran formados del todo para el quinto mes de gestación. Los pliegues primarios del trofoblasto se subdividen de forma muy detallada a medida que avanza la gestación. Estos cambios se reflejan en la estructura de las criptas maternas que acogen a las vellosidades fetales.

Duración de la gestación

En la yegua varía de 329 a 445 días, con una desviación estándar de 10 días. En la duración de la gestación influyen múltiples factores: las razas más ligeras tienen gestaciones más largas, las gestaciones que terminan en invierno son más cortas que las que terminan en primavera, y los fetos machos están en el útero más tiempo que los fetos hembra.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Pérdidas embrionarias

Se considera una pérdida embrionaria temprana la terminación involuntaria de la preñez durante los primeros 60 días de gestación. Con las nuevas técnicas de diagnóstico precoz de la gestación, se han determinado hasta un 10 % de pérdidas embrionarias tempranas, siendo en ese sentido el período más difícil el comprendido hasta la implantación embrionaria.

Gestación gemelar

La preñez gemelar es rara en la yegua y, de hecho, es difícil que se dé por la incapacidad para llevar dos productos a término, debido principalmente a la incapacidad de la placenta por entrar en contacto con el endometrio, por lo cual existe una insuficiencia placentaria neta para ambos productos. El índice de nacimientos de gemelos vivos se cifra entre el 1 y el 2 % de las gestaciones gemelares, produciéndose abortos del resto principalmente entre los 7 y 9 meses de gestación.

ENDOCRINOLOGÍA DE LA GESTACIÓN

Progestágenos

Son hormonas que colaboran en el mantenimiento de la preñez, siendo la progesterona el primer progestágeno producido por el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo primario se mantiene activo más allá del día 14 o 15 del ciclo, debido a la influencia del embrión que evita la liberación de PGF2α luteolítica a partir del endometrio. En cuanto a la progesterona sérica, continúa aumentando hasta llegar a un pico (10-15 ng/mL) hacia el día 25 de la gestación; luego sufre una depresión hasta el día 40-50, y se eleva de nuevo alcanzando un pico sobre los días 80-90 de gestación, asociado a la formación de cuerpos lúteos secundarios. Las oleadas de FSH que se producen activamente (cada 10-11 días) desarrollan folículos, los cuales, bajo la acción luteolítica de la PMSG segregada en los cálices endometriales, forman cuerpos lúteos secundarios. Por tanto, la progesterona sérica en la yegua gestante, entre los días 40 y 150 de gestación, proviene de los cuerpos lúteos primario y secundario, alcanzando a los 150 días los niveles más bajos. A partir de los 120 días, ni los ovarios maternos ni los cuerpos lúteos son necesarios para el mantenimiento de la preñez, que será mantenida por los progestágenos producidos por la unidad placentario-fetal. Si el análisis sérico no es específico para la progesterona, muchos progestágenos, incluidos los metabolitos de la progesterona, podrán medirse en el suero y, por tanto, la concentración aparecerá como creciente desde el quinto mes hasta el parto. En el último mes de la gestación se produce una elevación tanto de progesterona como de progestágenos, que caen bruscamente en el parto con la expulsión de feto y placenta (figura 69.4).

Gonadotropina sérica de yegua gestante (PMSG)

La PMSG es segregada por las células trofoblásticas que forman las copas endometriales. Dichas células comienzan a formarse a los 36-40 días de gestación y alcanzan su mayor desarrollo hacia el día 70; a partir de estos momentos comienza una involución, y entre los días 120 a 160 está casi totalmente degenerada. Su función secretora coincide con esta evolución morfológica, de modo que la PMSG aparece en sangre hacia los días 36 a 40, alcanzando un pico máximo hacia los 70 días y una caída brusca a niveles no detectables entre los 120 y 150 días de gestación. La PMSG no estimula el desarrollo de folículos secundarios: estos se desarrollan por las oleadas de FSH; se cree que la PMSG ejerce una acción luteinizante que causa la luteinización de los folículos accesorios, la cual se puede producir con o sin ovulación (figura 69.4).

Estrógenos

A partir del día 60 de gestación se presenta una elevación en la concentración sérica de estrógenos provenientes de la unidad placentario-fetal, pudiéndose detectar: estradiol, estrona, equilina y equilinina. Las concentraciones séricas de estos estrógenos aumentan desde el día 80, presentándose un pico a los 210 días, y luego declinan paulatinamente, mostrando un comportamiento similar al observado en los estrógenos urinarios. La subida entre los días 60 y 80 coincide con el momento en el que las gónadas fetales experimentan un desarrollo por el aumento de células intersticiales; a los 8 meses de gestación, las gónadas fetales son más grandes que las maternas (figura 69.4).

Relaxina

La relaxina de la yegua es una hormona de la gestación producida en la unidad placentario-uterina, durante el mismo período en que se producen los estrógenos; comienza hacia los 75-80 días

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

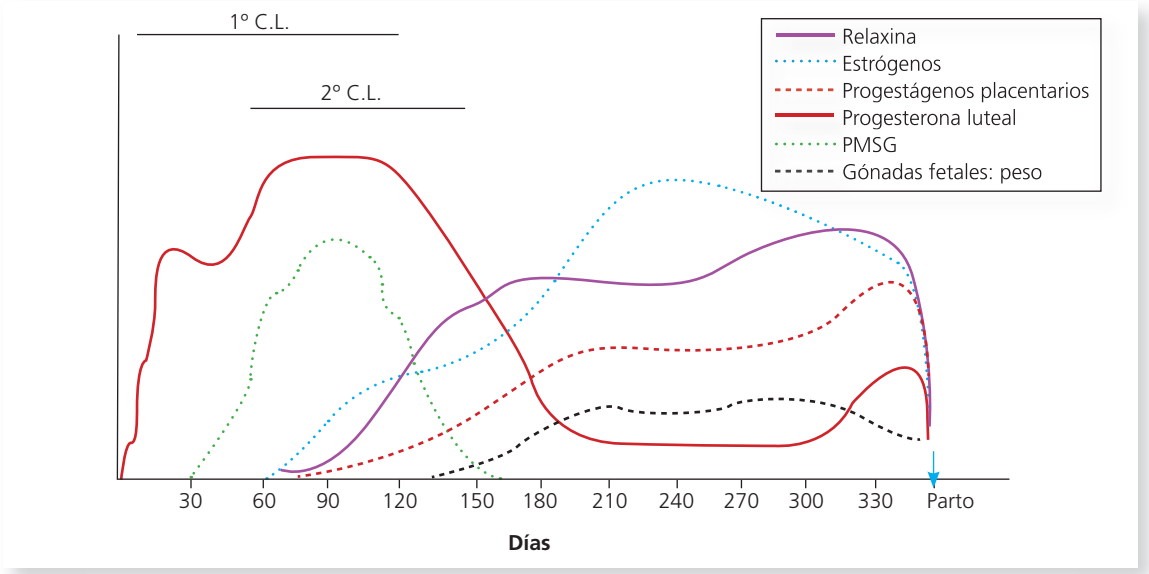


Figura 69.4 Diagrama de la actividad hormonal durante la gestación en la yegua.

de gestación, alcanza un pico hacia los 180 días y declina durante los siguientes 60 días, aumentando de nuevo después del octavo mes hasta el parto. Se piensa que la relaxina actúa junto con la progesterona para el mantenimiento de la preñez y la prevención de contracciones uterinas espontáneas (figura 69.4).

DIAGNÓSTICOS DE GESTACIÓN

Palpación rectal

Es el medio más común y económico de determinar la preñez de la yegua. Hacia los 17-20 días de gestación, los cuernos uterinos desarrollan un aumento en el tono y tubularidad; sobre los días 19-21 es posible palpar un abultamiento que produce el saco embrionario en la base de uno de los cuernos y que puede tener un diámetro de unos 25 a 30 mm; entre los 25 y 30 días la vesícula embrionaria mide de 30 a 60 mm de diámetro, y entre los 35 y 40 días la vesícula crece de 60 a 100 mm de diámetro, manteniendo todavía su forma esférica para entre los 50 a 60 días volverse de una forma oval y empezar a expandirse en la cavidad uterina, con un diámetro que por tactorectal oscila entre los 12 y 25 cm.

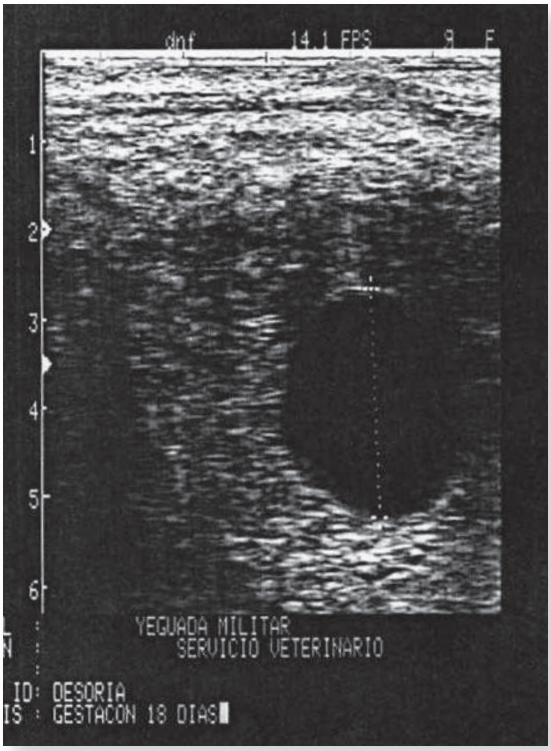


Figura 69.5 Ecografía de una gestación de 18 días con una diámetro de 2,55 cm.

Factor precoz de preñez

Es una proteína específica que en la yegua ha sido detectada a las 48 horas después de la fecundación del oocito. El análisis del FPP se hace por la prueba de inhibición de la roseta, que demuestra una variación de la actividad de los linfocitos durante la preñez. Esta prueba está aún en vías de desarrollo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Ultrasonido transrectal

La vesícula embrionaria llena de líquido puede ser observada en la yegua por ultrasonografía transrectal hacia los 13-14 días de gestación; la seguridad de detección a los 15 días está en torno al 99 %, midiendo la vesícula entre 17 y 22 mm de diámetro (figura 69.3). Se debe tener un cuidado especial para diferenciarla de los quistes endometriales, pues estos pueden parecerse a una vesícula embrionaria o a embriones gemelos.

Detección de la PMSG

Entre los 40 y 120 días existen concentraciones elevadas de PMSG; hace tiempo, para detectarla se utilizaban una serie de pruebas que estaban basadas en la estimulación de los órganos genitales en animales impúberes (test de Friedman, Asschein-Zondek, etc.) o en la estimulación de esperma en ranas macho (test de Galli-Mainini). En 1963, se descubrieron métodos inmunológicos: el MIPtest (Mare Inmunological Pregnancy test), que consiste en una inhibición de la hemaglutinación pasiva, y requiere solo dos horas para su realización con un equipo de laboratorio que adjunta la prueba. Desde 1983 existe un nuevo análisis de inmunoabsorción de enzimas (ELISA) para la PMSG, y, si antes se tardaba en esta prueba de 1 a 2 horas, actualmente se han desarrollado pruebas de aglutinación en partículas de látex que se pueden leer en 7 minutos, después de realizada la mezcla con el suero problema.

Estrógenos urinarios

En la yegua gestante los estrógenos urinarios aumentan a partir de los 80 días de gestación, se pueden detectar en estos momentos por el método RÍA. También se pueden detectar a partir de los 120 días con casi un 100 % de seguridad por el método de Cuboni, basado en la extracción benzólica de los estrógenos urinarios; estos se ponen en contacto con un ácido fuerte (ácido sulfúrico), siendo positiva la prueba si aparece una fluorescencia verde al observar la reacción a la luz indirecta o ultravioleta.

PARTO EQUINO

La indicación más segura de la proximidad de un parto es el comienzo de la actividad mamaria, empezando el desarrollo de la ubre aproximadamente un mes antes. Entre 24 y 48 horas antes del parto, los pezones están generalmente llenos de calostro, apareciendo en la punta de ellos una secreción calostral llamada "velitas" o "candelas". La yegua prefiere la calma y la soledad para parir, y no suele necesitar ayuda; por otro lado, la mayoría de los partos equinos se producen durante la noche.

Endocrinología del parto

El cambio crítico entre la gestación y el parto es una alteración en el potencial de contracción del endometrio, que resulta de alteraciones del medio hormonal. Está demostrado que la progesterona inhibe las contracciones del miometrio, mientras que las prostaglandinas, los estrógenos y la oxitocina aumentan la actividad miometrial. Sin embargo, el aumento de progesterona y la disminución de estrógenos, que se dan al final de la gestación en la yegua, son hechos opuestos a los cambios que se producen normalmente en otras hembras domésticas.

Los niveles plasmáticos de PGF2α y su principal metabolito (PGFM) permanecen a concentraciones bajas durante toda la preñez, con una pequeña elevación en los últimos 7 a 10 días. Tras la primera fase del parto hay un aumento débil de PGF2α, seguido de una gran subida durante la segunda fase, cuando el potrillo cruza o atraviesa el cérvix y vagina. En estos momentos también aumentan las concentraciones de oxitocina, siendo la unión de las dos el estímulo más importante, desde el punto de vista hormonal, para que se produzcan las fuertes contracciones uterinas durante el período de expulsión. El estímulo desencadenante del parto permanece todavía sin dilucidar.

El parto, aunque es un proceso continuo, lo podemos dividir en tres períodos:

- El primer período se caracteriza por el aumento de las concentraciones uterinas y por la dilatación del cérvix; la actividad electromiográfica se incrementa durante los cinco días previos al nacimiento. Es difícil asegurar el comienzo del primer período, teniendo el feto un papel activo en su acomodación para la expulsión.
- El segundo período o período de expulsión comienza con la ruptura coriolantoidea y salida de líquido por la vulva. El feto entra en el canal del parto y se presentan contracciones fuertes en grupos de 3 a 4, con períodos de descanso de 2 a 3 minutos. La duración por término medio de este período es de 17 a 20 minutos, pudiendo finalizar en menos de 10 minutos o prolongarse por espacio de 1 hora, que termina con la expulsión del feto. El cordón umbilical debe permanecer intacto tras la expulsión durante

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

unos minutos, para que en esos momentos pasen cantidades significativas de sangre desde la placenta al potrillo a medida que el útero se contrae. La ruptura prematura del cordón umbilical puede privar al recién nacido de casi un litro de sangre.

- El tercer período se caracteriza por el desprendimiento y expulsión de las membranas fetales. La retención de la placenta por más de dos horas puede causar trastornos patológicos en la yegua, desembocando en una infosura aguda; si la retención es por un periodo más largo, puede causar incluso problemas de esterilidad permanente.

Estro postparto (celo del potro)

Por lo general, el estro posparto ocurre de 5 a 15 días después del parto, aunque algunas yeguas pueden presentar el estro hasta 45 días después del parto. El intervalo entre el estro postparto y el siguiente estro puede verse afectado por la cantidad de leche producida. La involución del útero después de un parto normal es rápida, completándose la regresión del tamaño aproximadamente el día del celo del potro. El bajo índice de concepción relativo que se obtiene en la cubrición de este periodo parece indicar que la involución del endometrio no es completa en todas las yeguas.

SEMENTAL

La estación de apareamiento de los sementales no está bien definida y se puede colectar semen durante todo el año. Sin embargo, se observan notables variaciones estacionales en el tiempo de reacción, número de montas por eyaculado, volumen de gel libre de semen, número total de espermatozoides por eyaculado, aglutinación espermática y motilidad. Los efectos de la estación son mayores sobre el líquido seminal que en los espermatozoides. Las células presentes en el primer eyaculado se ven menos afectadas por las estaciones que las del segundo eyaculado.

El ciclo del epitelio seminífero se puede dividir en ocho etapas con base en las divisiones meióticas, la forma de los núcleos de las espermátides y la localización de las que contienen núcleos elongados. Las características de las espermatogénesis se resumen en la tabla 69.1.

El eyaculado está compuesto de 6 a 10 golpes sucesivos de eyaculación, reduciéndose cada chorro un 50 % del chorro anterior. Las tres primeras expulsiones son de color y consistencia lechosa y contienen el 80 % del número total de espermatozoides eyaculados, siendo su medio líquido muy rico en ergotioneína, lo que indica que dicho fluido procede de las glándulas de las ampollas del conducto deferente. El material gelatinoso procede de las vesículas seminales, es rico en ácido cítrico, se expulsa en las últimas ondas de eyaculación y tiene poco efecto sobre la capacidad fecundante o sobre la motilidad de los espermatozoides; el volumen de gel puede representar hasta 1/3 del eyaculado y, al parecer, cuando el eyaculado contiene gel se requieren menos montas y un tiempo de reacción menor. El volumen de la eyaculación total oscila entre 50 y 250 mL, con un promedio de 70 mL, y el número de espermatozoides por eyaculado fluctúa entre 4 y 13 mil millones, con un promedio de 8 mil millones.

La concentración por mililitro puede fluctuar entre 100 y 200 millones de espermatozoides. No se ha establecido el número mínimo de espermatozoides móviles necesarios para un índice de concepción máximo, pero se recomiendan 500 millones de espermatozoides móviles por inseminación.

Tabla 69.1 Algunos parámetros reproductores del semental.

Espermatogénesis y transporte espermático en el aparato genital del macho	Duración del ciclo seminífero en los túbulos con la inyección de Timidina 3H	13 días
	Vida de los espermatocitos primarios	19 días
	Vida de los espermatocitos secundarios	0,7 días
	Vida de las espermátides con núcleo redondo	8,7 días
	Vida de las espermátides con núcleo alargado	10 días
	Intervalo de espermatozoides viables en el epidídimo	35 días
	Intervalo desde que se inyectó el isótopo hasta que aparece en la eyaculación	40 días
	Tiempo de transporte de los espermatozoides en los túbulos	8 a 11 días

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

No se han descrito diferencias específicas en los mecanismos endocrinológicos que desarrollan la espermatogénesis en el semental, por lo que se piensa que dichos mecanismos se ajustan a los patrones descritos para el resto de las especies animales. La orina del caballo contiene niveles altos de estrógenos que posiblemente se originan en los testículos; se encuentran además dos estrógenos, equilina y equilenina, específicos de la familia del caballo, aunque no se conoce el papel de los estrógenos en el semental.

Inseminación artificial

El método preferido para la recogida del semen en el semental es la vagina artificial (V.A.). Debe equilibrarse con agua caliente para obtener una temperatura entre 44 y 48 °C y lubricarse con pequeñas cantidades de lubrificante estéril; ha de tener una presión adecuada que permita el contacto y estimulación del pene sin impedir la expansión del glande erecto.

El semen debe ser evaluado y contrastado para determinar su aptitud y calidad, y así preparar las dosis de semen fresco diluido, refrigerado o congelado, las cuales deben tener un mínimo de 500 millones de espermatozoides con motilidad progresiva.

La inseminación artificial es una técnica eficaz que permite una mejor utilización del semental, mientras que se mantienen tasas de concepción normales en la yegua; sin embargo, los procedimientos para la recogida, evaluación e inseminación deben ser cuidadosamente seguidos con el fin de conseguir los mejores resultados. Las técnicas para la conservación del semen en estado líquido o congelado pueden permitir que se haga un uso más amplio de sementales genéticamente superiores.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams, T.E.; Horton, M.B.; Watson, J.G. et al. "Biological activity of luteinizing hormone (LH) during estrous cycle of mares". *Domestic Anim Endocrinol*, 3:69-77, 1986.
- Allen, W.R. "Hormonal control of early pregnancy in the mare". *Vet. Clin. North. Am.* (*Large Animal Pract.)* 2(2): 291-302, 1980.
- Allen, W.R.; Pashen, R.L. "The role of prostaglandins during parturition in the mare". *Acta Vet Scand. (suppl),* 77: 279-398, 1981.
- Dukes & Swenson. *Physiology of Domestic Animals*. 10ª ed., 1984. *Cornell University Press*. London.
- Gidley-Baird, A.A. y O'Neil, C. "Early pregnancy detection in the mare". *Equine. Vet. Data* 3:(3)42, 1982.
- Hughes, J.P.; Stabenfeld, G.H. y Kennedy, P.C. "The oestrus cycle and selected functional and pathologic ovarian abnormalities in the mare". *Vet. Clin North Am. (Large Animal Pract).* 2(2): 225-239, 1980.
- Irvine, C.H.G. "Gonadotropin-releasing-hormone". *Equine Vet. Sci.* 3:168-170, 1983.
- McDonald, L.E. *Endocrinología veterinaria y Reproducción*. 4ª ed., 1991. Interamericana. McGrawHill.
- Rossdale, P.D. y Rickett, S.W. *Equine Stud Farm medicine*. 2ª ed., 1980. Philadelphia Lea & Febiger.
- Sharp, D.C. "The effect of photoperiod on reproduction in the mare and methods of artificial control". En: Morrow, D.A. *Curren Therapy Theriogenology, 2*. 1986. Philadelphia, W. B. Saunders, págs. 665-670.
- Van Camp, S.D. "Reproduction". En: *The Veterinary Clinics of North America. Equine practice*. 1988. Philadelhpia. W. B. Saunders, Co.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 70

Reproducción en bóvidos

Alejandro Córdova Izquierdo

Contenidos:

- **Procesos reproductores: fetal, prepuberal, púber, reproductor y patrón reproductor anual.**
- **Ciclo estral.**
- **Gestación.**
- **Detección de la gestación.**
- **Parto.**
- **Periodo puerperal.**
- **Disfunciones reproductoras.**
- **Transferencia de embriones.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

España es un país tradicionalmente ganadero, en el cual ha habido épocas en las que el ganado ha sido protagonista de la marcha económica del país. La ganadería estante, al contrario, se desarrolla a partir de la segunda mitas del siglo XIX y principalmente en los primeros treinta años del siglo XX.

En 1932 existían más de 4 millones de cabezas de ganado vacuno. En 1990 se superaban los 5 millones, aunque de momento no parece que estas cifras aumenten. Sin embargo, el crecimiento de la cabaña no ha sido lineal, ya que la posguerra y la consiguiente penuria económica han hecho descender el número de cabezas y aumentar el de explotaciones extensivas, llegándose en 1955 a 2,7 millones de bovinos. Posteriormente, a partir de los años sesenta, esta cifra se ve incrementada como consecuencia del crecimiento económico que experimenta el país, que se traduce en un aumento de las rentas y de la demanda de carne.

La escasez de lluvias y las altas temperaturas en verano en la mayor parte del territorio hacen que no se disponga de pastos naturales y verdes durante todo el año, exceptuando Galicia, la cornisa cantábrica y las partes altas de la mitad norte peninsular. Esto hace que tengamos una ganadería altamente dependiente de forrajes y piensos compuestos que, en algunos casos, se elaboran con productos importados (harina de soja, maíz). A lo largo de estos años se han adoptado una serie de medidas tendentes al fomento de ciertos cultivos y al uso de productos y subproductos agrícolas para la alimentación animal, al objeto de paliar, en parte, la vulnerabilidad del sector ganadero frente al exterior.

El 57 % de las vacas lecheras que existen en el país se sitúan en Galicia, Castilla y León y el Principado de Asturias. En general, la mayor concentración del vacuno lechero se da en Galicia, la cornisa cantábrica y las parte altas de la mitad norte peninsular, cuyo clima favorece la existencia de pastos de alta producción y calidad aptos para el vacuno lechero; sin embargo, estos pastos son menos productivos que los que existen en los países de la llamada "Europa verde".

Para satisfacer la demanda creciente de carne, se intensifican las producciones, se emplean técnicas modernas de cría, se utilizan más alimentos concentrados y se introducen razas extranjeras de más rápido crecimiento. Esto trae como consecuencia un gran aumento de la productividad y del censo en sí mismo, que en 1964 alcanzaban los 3,7 millones de cabezas.

La producción de carne de bovino ha ido aumentando en los últimos años, llegándose a una cifra de récord en 1990 con 513.989 tm, lo que presenta aproximadamente el 15 % de la carne producida en España en ese año (3.451.561 tm). Sin embargo, la importancia relativa en cuanto a producción va disminuyendo, ya que en 1960 suponía el 26 % y en 1970 el 2 %.

En enero de 1986 se produce el ingreso de España en la CEE y, en estos años, se produce una integración plena de la nación en los organismos comunitarios. La tendencia a la disminución del número de explotaciones lecheras, solo en el periodo 1973-1985, ha hecho desaparecer en la CEE el 43 % de las mismas, lo que supone una consecuencia de la evolución normal de este sector, impulsado por tendencias naturales a la modernización, aumentos en la productividad e incremento de la eficacia económica. El régimen de cuotas ha supuesto una aceleración del ritmo de disminución del número de explotaciones; y el proceso de concentración ha originado un incremento en el tamaño medio de la explotación, tamaño medio que varía según los distintos países. La disminución de las explotaciones es más acusada en aquellas que disponen de menos de 15 vacas, la cual ha sido de un 37 %. Solo ha crecido el número de explotaciones con una cifra superior a 30 vacas.

La reducción en el censo de vacas lecheras, más o menos drásticamente, va a tener su reflejo en la producción de carne de vacuno. Por lo tanto, para la producción de carne de bovino tendrá que recurrirse a los rebaños mixtos, donde se lleva a cabo el engorde de terneros nacidos en la propia explotación, bajo la forma de añojos lecheros o cruzados e incluso hembras cruzadas. Esto supondrá para los ganaderos un rendimiento de sus superficies mejor que la que pudiera obtener con una producción exclusiva de cereales. Esta tendencia a un sistema mixto cereal-carne es importante en numerosas explotaciones de la UE. En resumen, podemos concluir estas líneas diciendo que los cambios en las explotaciones de ganado bovino tienden hacia una intensificación de mayor conocimiento de la fisiología del animal para evitar disfunciones y aprovechar al máximo sus posibilidades.

PROCESOS REPRODUCTORES

La mayoría de las razas bovinas domésticas se reproducen durante todo el año, aunque existe cierta estacionalidad en la eficiencia reproductora. Para un mejor conocimiento de los procesos reproductores, estos se han dividido normalmente en tres ciclos: ciclo de vida, ciclo anual reproductor y ciclo estral, existiendo en el macho un ciclo espermatogénico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Los periodos o etapas que constituyen todo el ciclo de la vida del individuo pueden dividirse en: fetal, prepuberal, puberal, pospuberal o reproductor y senil. La capacidad reproductora alcanza su máxima eficacia cuando se inicia el tercer periodo, el reproductor. Esta eficacia se mantiene elevada durante varios años, para ir disminuyendo posteriormente.

Periodo fetal

Hacia el día 25, se originan las células primordiales germinativas, y a las 40 horas se observan los cordones seminíferos, comenzando la diferenciación sexual en el macho. En la hembra, la primera proliferación origina los cordones sexuales, que dan lugar a la medula ovárica, y una segunda proliferación da origen a la corteza del ovario. En el macho, la diferenciación se produce muy tempranamente, mientras que en la hembra se piensa que no existen unos ovarios diferenciados hasta la aparición del primer folículo primario. La regresión del conducto de Müller y la formación del epidídimo en el feto macho, y del conducto de Wolff en el caso de la hembra, se producen en el día 70. Al final de la vida fetal, en la hembra ya aparecen folículos reciarios provistos de anestro. En las primeras semanas se produce la diferenciación, cuyos aspectos más destacables pueden observarse en la tabla 70.1.

A finales de la séptima semana del desarrollo (considerada a partir de la fecha de última menstruación), en el individuo XY las crestas gonadales se diferencian, formando los testículos fetales. Es posible observar la formación de cordones testiculares, futuros tubos seminíferos, formados por una población de células somáticas, las células de Sertoli y una población de células germinales, origen de las futuras gametas. Algunos días más tarde comienzan a diferenciarse en el intersticio entre los cordones seminíferos las células de Leydig. La población de células germinales está formada por los gonocitos, que se multiplican y se diferencian a espermatogonias; estas también de dividen por mitosis, pero no entran en meiosis hasta la pubertad.

Tabla 70.1 Aspectos del desarrollo en la vaca durante la diferenciación.

Características identificables	Vaca (días)
Membrana germinal	14
Tubo neural abierto	20
Fusión de los pliegues corioamnióticos	18
Latido cardíaco	22
Atlantoides prominente	23
Vestigios de miembros anteriores	25
Vestigios de miembros posteriores	28
Cristalinos del ojo	30
Placentación	33
Rasgos faciales diferenciados	45

Las gónadas de los fetos XX permanecen con un aspecto indiferenciado más tiempo. Las células germinales primitivas dan origen a las ovogonias, que proliferan por mitosis hasta el cuarto mes. Algunas ovogonias situadas profundamente en el ovario fetal ingresan en meiosis a partir de la 13ª semana, formando los ovocitos primarios, que se rodean de las células somáticas del ovario, las células foliculares, que darán origen a las células de la granulosa. Los ovocitos, rodeados de una capa de células foliculares planas, conforman los folículos primordiales; las células foliculares se hacen cúbicas y aumentan en número, conformando los folículos primarios. La meiosis avanza hasta el estado de diplotene, en el que se detiene poco antes del nacimiento, reiniciándose a la pubertad con cada ciclo ovárico.

Bajo la acción de los andrógenos testiculares, los conductos mesonéfricos de Wolff dan origen en el feto masculino a los epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales. En el sexo femenino, ante la ausencia de hormona anti-mülleriana (AMH), los conductos paramesonéfricos de Müller forman las tubas uterinas, el útero y el tercio superior de la vagina. Los conductos de Wolff degeneran en el feto XX por falta de andrógenos, en tanto que los conductos de Müller regresan en el feto XY por acción de la AMH (figura 70.1). La próstata se forma a partir del seno urogenital: el mesénquima induce la formación de conductos epiteliales originados en el endodermo del seno urogenital, y estos últimos inducen la diferenciación de músculo liso a partir del tejido mesenquimático.

Al igual que los genitales internos, los genitales externos dependen de la acción hormonal. Los esbozos indiferenciados evolucionan en sentido masculino bajo la acción de la dihidrotestosterona (DHT), andrógeno potente derivado de la acción de la enzima 5 a-reductasa sobre la testosterona. Así, el tubérculo genital origina el pene, en tanto que los repliegues labios escrotales se agrandan y se fusionan en sentido póstero-anterior para formar las bolsas escrotales (figura 70.2A). En el feto femenino, la falta de andrógenos permite que el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

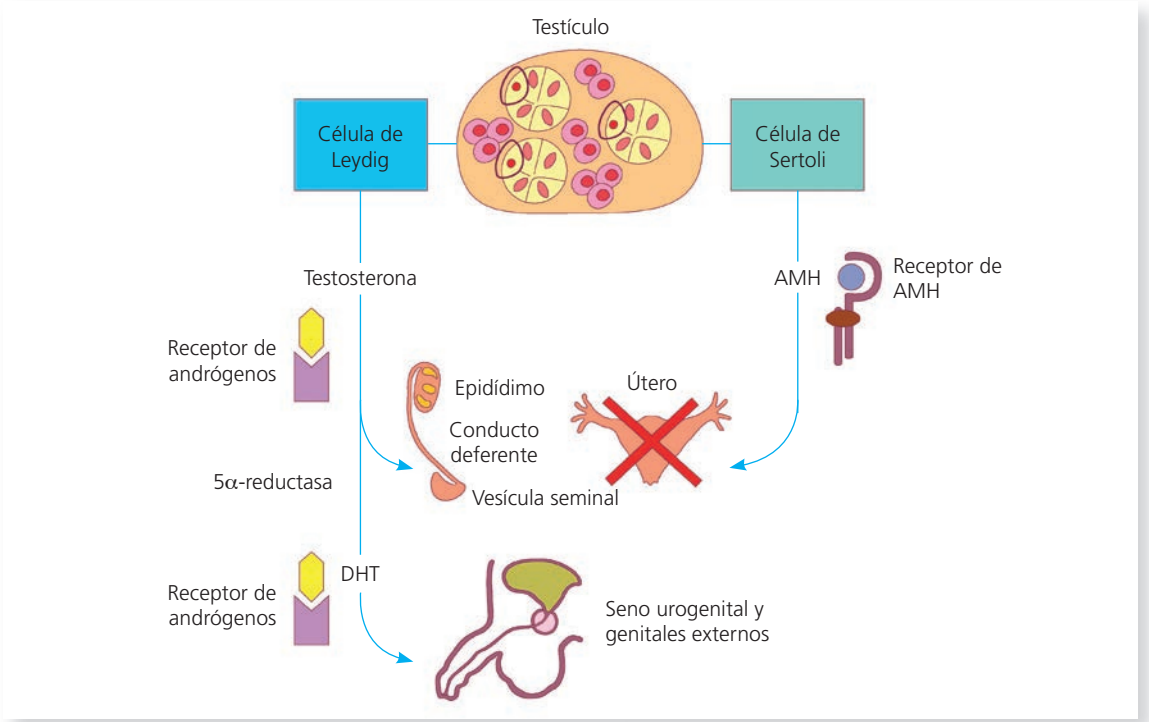


Figura 70.1 Regulación hormonal de la diferenciación sexual fetal. El testículo fetal posee dos poblaciones celulares con función endocrina: las células de Leydig y las células de Sertoli. Las células de Leydig producen testosterona, que viriliza los conductos de Wolff al unirse a su receptor nuclear; también masculiniza el seno urogenital y los genitales externos, luego de ser transformada por la 5-reductasa en dihidrotestosterona (DHT), que se une al mismo receptor, pero con más afinidad. Por su parte, las células de Sertoli secretan hormona anti-mülleriana (AMH), que provoca la regresión de los conductos de Müller, esbozos del útero, tubas uterinas y porción superior de la vagina, al unirse a su receptor de membrana.

tubérculo genital origine el clítoris, que los pliegues urogenitales formen los labios menores y que los repliegues labio-escrotales permanezcan separados, formando los labios mayores (figura 70.2b).

Periodo prepuberal

En el nacimiento, el ovario contiene gran cantidad ovocitos primarios que se sitúan en la periferia ovárica. Durante este periodo, los ovarios son pequeños, a pesar de existir folículos antrales, y la secreción endocrina ya es palpable, detectándose valores basales normales de la hormona luteinizante (LH) e incluso picos máximos, continuando así hasta la pubertad. Las secreciones máximas de LH, aunque son semejantes a las del periodo pospuberal, normalmente no inducen ovulación y, cuando esta se produce, el cuerpo lúteo se desarrolla pero se vuelve persistente; es decir, se observa una capacidad del aparato genital para iniciar la luteolisis durante el periodo prepuberal. En cuanto a la hormona foliculoestimulante (FSH), la prolactina y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), no se detectan grandes cambios. La actividad cíclica es un proceso gradual que va precedido de ciclos incompletos que, en definitiva, son ciclos anovulatorios.

Durante el periodo prepuberal se conocen dos factores que afectan la deposición de tejidos parenquimatoso en la glándula mamaria, y ellos son el plano de nutrición y las concentraciones periféricas del ST. Se ha reportado que la cascada hormonal que controla los cambios en la expansión del epitelio de los conductos, dentro de la almohadilla adiposa de la glándula mamaria, puede ser mediada, en parte, por la propia almohadilla adiposa. La almohadilla adiposa recibe señales hormonales, las cuales actúan sobre las células adiposas, quienes responden enviando la apropiada señal química al tejido del conducto para estimular su crecimiento. Adicionalmente, durante la fase prepuberal de crecimiento acelerado de la glándula mamaria, la tasa de crecimiento del tejido parenquimatoso es 1,8-3,5, a veces mayor que la tasa de crecimiento observada en todo el cuerpo, por lo que se ha sugerido que los cambios hormonales en la pubertad

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

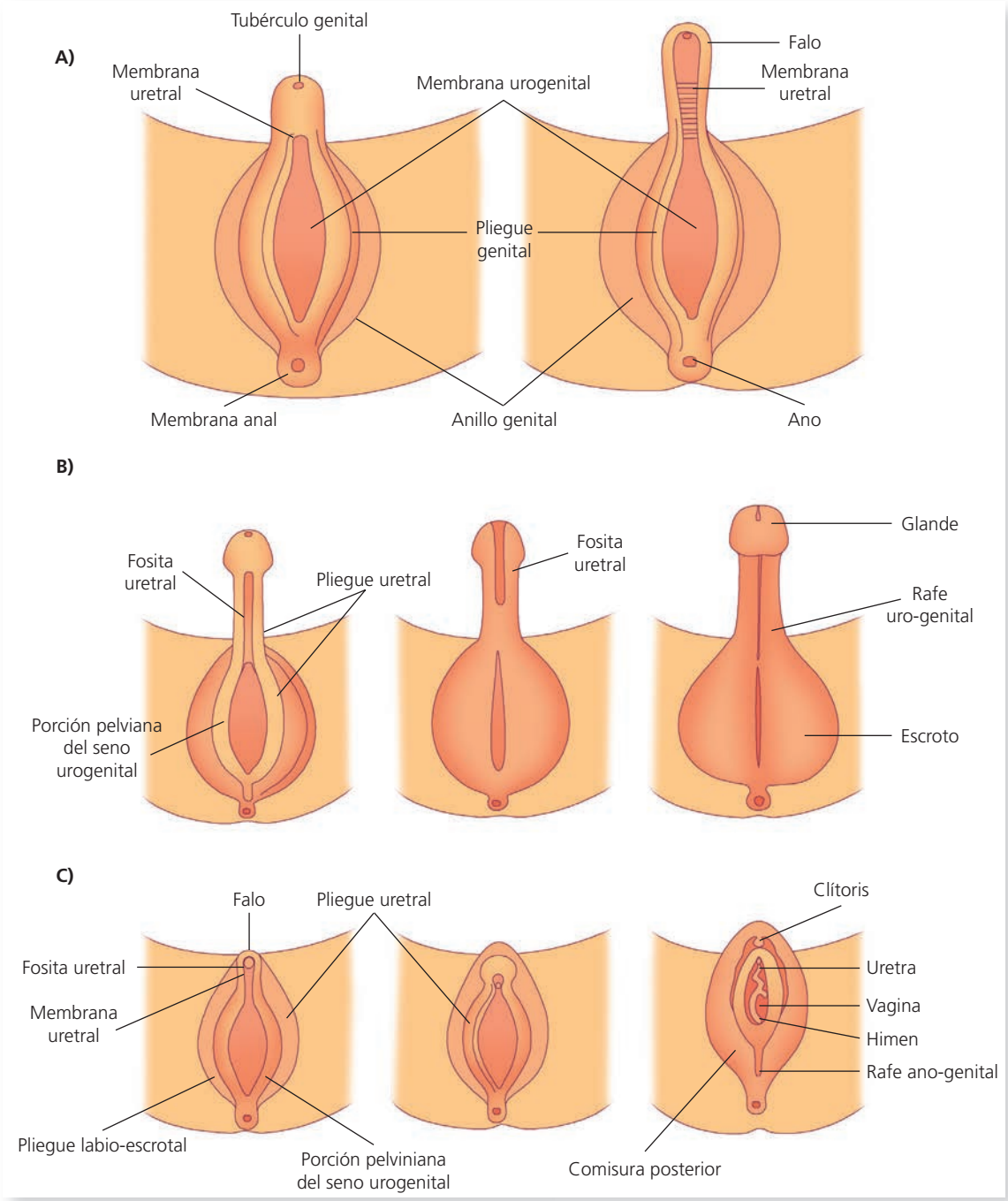


Figura 70.2 **A)** Embrión en el período indiferenciado del desarrollo de los genitales externos. **B)** Esquema de la diferenciación de los genitales externos en el sexo masculino. **C)** Esquema de la diferenciación de los genitales externos en el sexo femenino.

son la señal para que la glándula mamaria retorne a una tasa de crecimiento isométrico similar a la del resto del cuerpo.

En el macho, la producción de andrógenos va completando el desarrollo gonadal; en la proximidad de la pubertad, la producción de espermatozoides viables depende del tamaño y desarrollo testicular, que está relacionado con la secreción androgénica.

El período prepuberal del macho puede dividirse en varias etapas. Los testículos descienden al escroto en el momento del nacimiento. El tejido testicular comienza a diferenciarse a los 3-4 meses de edad con la aparición de espermatocitos. Hacia

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

los 6 meses ya existen espermatozoides maduros. Después de los 7 meses, los espermatozoides ya pueden tener capacidad fecundante (madurez sexual). La capacidad fecundante del semen puede ser bastante baja al principio, pero aumenta rápidamente con la edad. Algunos autores definen la pubertad en los machos como la edad a la cual un torito produce un líquido espermático que contiene, como mínimo, 500 espermatozoides por mm^3 con no menos de 10 % de motilidad. El deseo de copular (libido) es algo variable, pero generalmente sigue a la aparición de espermatozoides maduros, cuya presencia autoriza al uso muy limitado del macho. Es necesario tener en cuenta que si el macho es muy joven, pueden existir problemas mecánicos para la cópula, tales como que no alcance la vagina y/o que por el esfuerzo en alcanzarla se produzca un prolapso de recto.

Es virtualmente imposible por carencia alimenticia provocar la extenuación en el macho hasta el punto de que no se produzca pubertad, siempre que finalmente alcance cierto tamaño corporal (madurez reproductiva), lo que puede requerir varios años en animales sometidos a dietas muy limitadas. Independientemente de las razas o sus cruzamientos, la circunferencia escrotal predice con mayor exactitud que otros índices (como el peso corporal o la edad) cuándo llega un toro a la pubertad.

Período púber

El periodo púber siempre es más notorio en las hembras que en los machos. En la hembra, la pubertad es el inicio de la función cíclica reproductora y, en el macho, la producción de eyaculado con espermatozoides. Desde el punto de vista endocrino (figuras 70.3 y 70.4), la pubertad es consecuencia de una serie de acciones hormonales acumulativas, las cuales producen un desarrollo ovárico; se hacen patentes los folículos, los cuales ya tienen capacidad para ovular, como consecuencia de los picos elevados de LH, produciéndose la luteinizacion de algunos de ellos, que secretan progesterona pero en niveles bajos. La progesterona es fundamental para la liberación de la hormona luteinizante (LH) que causa la ovulación. Puede producirse una o varias ovulaciones silenciosas antes de que la novilla muestre los signos característicos del estro acompañando a la ovulación. Aunque estos fenómenos parecen estar relacionados con una mayor eficacia en la detección del estro.

El inicio de la pubertad parece que depende más del tamaño de la hembra que de la edad, de modo que, si la alimentación es la adecuada, las novillas alcanzan la pubertad en torno a los 10-12 meses en el caso de las razas lecheras, siendo un poco más tardía en las razas; en cambio, una buena alimentación la acelera.

La pubertad en las hembras comienza con la primera ovulación (con o sin manifestación de celo) y termina una vez adquirida la ciclicidad, momento en que los ciclos estrales con manifestaciones externas de celo y ovulación se suceden a intervalos regulares (promedio en la vaquillona, 20 días). Más estrictamente, el inicio endocrino de la pubertad podría establecerse en el primer pico preovulatorio de LH (hormona luteinizante).

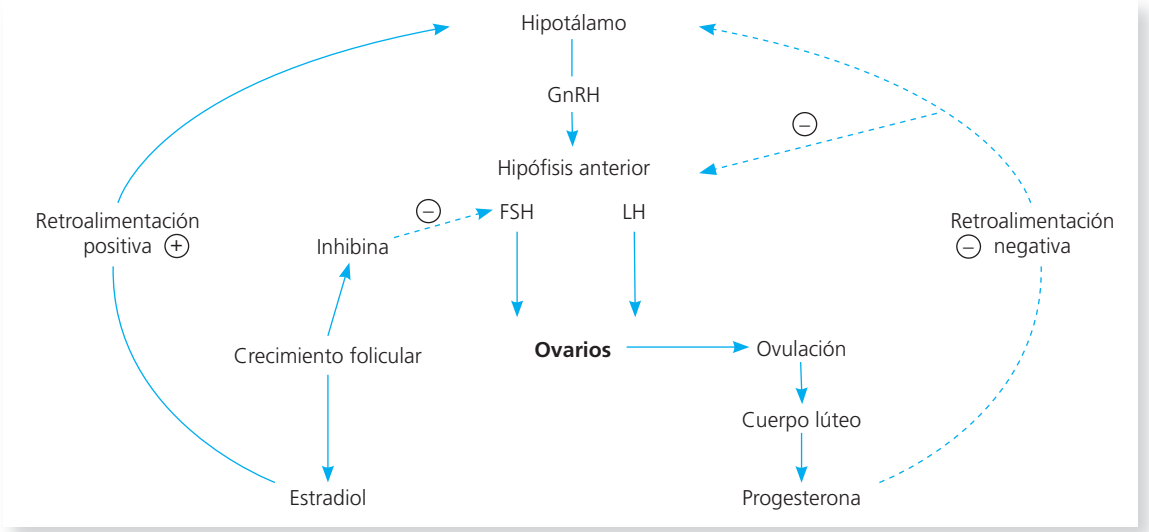


Figura 70.3 Esquema del eje hipotálamo-hipófisis y sus mecanismos de retroalimentación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

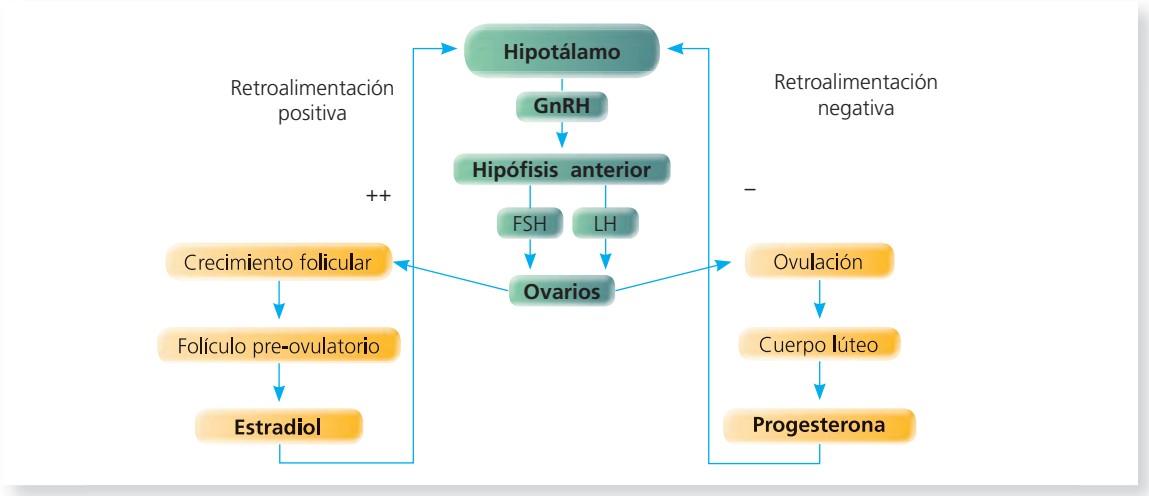


Figura 70.4 Interacciones hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Todos los acontecimientos que se suceden inmediatamente antes de este hecho conforman el período prepuberal, y los que se producen después, el período puberal. Los ovarios de las terneras prepuberales contienen folículos en crecimiento que experimentan atresia, regresan y finalmente desaparecen, para ser sustituidos por otros que crecen pero al final regresan también. Este ciclo regresivo se prolonga hasta la llegada de la pubertad, donde los folículos progresan hasta la etapa de folículo de De Graaf. Con frecuencia, un folículo puede ovular sin signos acompañantes de estro externo (celos silenciosos). En estos casos, el nivel de estrógenos no es suficiente para inducir cambios de conducta, siendo necesario también para producir estro psíquico, además de estrógenos, una pequeña cantidad de progesterona procedente del cuerpo lúteo en regresión.

La edad de la pubertad es una característica que indica la precocidad sexual de los animales, siendo una importante variable reproductiva a ser considerada en los programas de mejoramiento genético de las razas. La pubertad representa el período de vida en el cual los órganos de la reproducción se tornan funcionales. En el macho, se caracteriza por la presencia en el eyaculado de suficientes espermatozoides maduros. Da lugar a un retraso de la pubertad como consecuencia de un deterioro en el desarrollo testicular y, por lo tanto, en la producción de espermatozoides. Asimismo, los machos de las razas lecheras son más precoces que los de las razas de carne en general, estableciéndose la pubertad entre los 9-11 meses (tabla 70.2); después, los testículos y peso corporal siguen creciendo, así como el número de espermatozoides por eyaculado (figuras 70.5, 70.6 y 70.7).

Fisiológicamente, coincide con el momento en que comienza a crecer el parénquima testicular, constituido aproximadamente en un 81 % por túbulos seminíferos 1 o, cuando el eyaculado contiene 50 millones de espermatozoides por mililitro, con un mínimo del 10 % de motilidad progresiva. Un aumento inicial de FSH entre los 3 y 5 meses de edad en toros resulta en una proliferación de células de Sertoli, alargamiento del túbulo seminífero y en un aumento en el diámetro del túbulo. En consecuencia, hay un aumento en el tamaño testicular a esta altura. Al mismo tiempo, aumenta la secreción de LH, la cual resulta en una mayor producción de testosterona por las células de Leydig. Entre los 5 y 8 meses de edad, la FSH y LH permanecen bajas y luego aumentan nuevamente junto con el comienzo de la pubertad.

Periodo reproductor

Cuando la actividad reproductora queda instaurada, esta puede mantenerse durante bastantes años. En la hembra, el número de folículos primordiales permanecen estables hasta el cuarto año,

Tabla 70.2 Variedad de las edades de comienzo de la pubertad.

Raza	Edad
Hereford	273-364 días
Angus	273-350 días
Holstein	252-343 días
Charolais	231-371 días

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

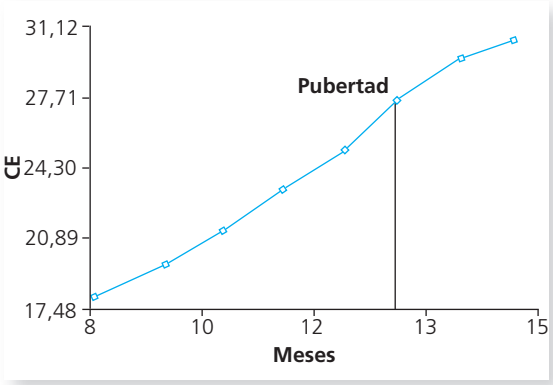


Figura 70.5 Aumento de la circunferencia escrotal (CE) de los toritos, desde el 8º al 15º mes de vida, expresada en centímetros.

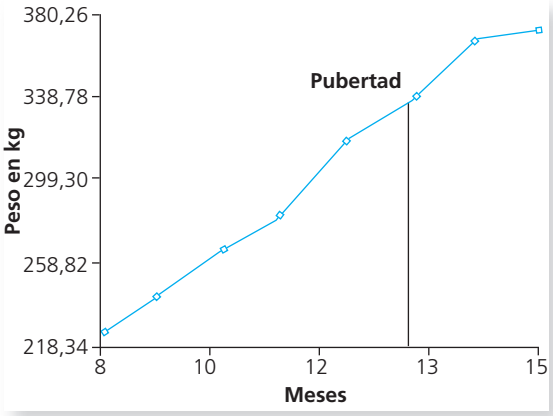


Figura 70.6 Evolución del peso corporal de los toritos, desde el 8º al 15º mes de vida, expresada en kilos.

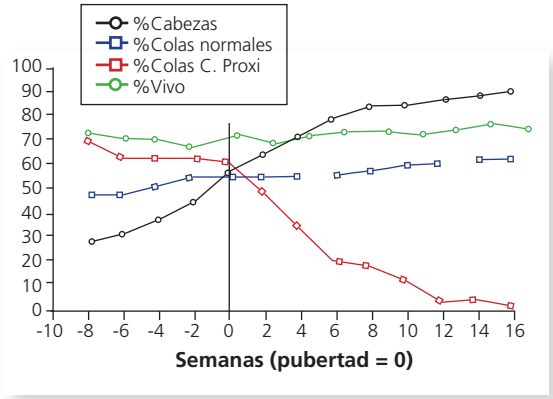


Figura 70.7 Patrones de cambio en los porcentajes de espermatozoides con morfología de cabeza normal (excluyendo acrosomas), morfología de color normal (excluyendo gotas citoplasmáticas proximales), gotas citoplasmáticas proximales y porcentaje de espermatozoides vivos (sin teñir) en el semen de 31 toros, durante el periodo desde 8 semanas antes y hasta 16 semanas después del comienzo de la pubertad ($50x10^6$ espermatozoides/ml, 10 % motil).

aproximadamente; después comienza a declinar hasta un valor cero entre los 15-20 años. En los machos, la plenitud se alcanza a los 2 años, si tenemos en cuenta el número de espermatozoides por unidad de peso de tejido testicular, en cambio, la producción total se duplica al duplicarse el tamaño testicular (figuras 70.5 y 70.7).

Patrón reproductor anual

Las hembras bovinas domésticas (*Bos taurus*), cuyas características anatómicas se esquematizan en la figura 70.8, tienen un ciclo reproductor poliéstrico no estacional, aunque parece existir una tendencia clara a parir en la primavera. Por ello, el fotoperiodo ha sido considerado como un importante factor de estacionalidad, aunque también intervienen otros factores: temperatura, alimentación, régimen de lluvias, etc. De igual manera, en los machos los días largos favorecen la producción espermática; por el contrario, las altas temperaturas hacen descender la calidad del semen.

Los patrones básicos de comportamiento reproductor están relacionados con la necesidad de una mejora de las condiciones corporales previas a la concepción, sobre todo en las razas lecheras mejoradas. También conviene destacar los factores sociales como elementos modificadores de las pautas del comportamiento reproductor; así, por ejemplo, la presencia de un toro vasectomizado en lotes de novillas hace que las cubriciones se realicen antes, comparándolo con los lotes conformados por hembras solas.

El ciclo estral de la vaca es un proceso dinámico, continuo y dependiente de la interacción de órganos como el cerebro y el tracto reproductivo de la vaca, varias hormonas y efectos medioambientales. El crecimiento y desarrollo de los folículos y del cuerpo lúteo está regulado por la interacción coordinada de todos estos elementos y hormonas. Para todos aquellos que intervienen en los programas reproductivos y de manejo en las lecherías, es de vital importancia el entendimiento de cómo es el ciclo estral y de cómo todos estos elementos interactúan, para que así nos permita mejorar los diferentes programas de sincronización de celos, lo cual se reflejará en un aumento de la fertilidad y rentabilidad de las explotaciones lecheras.

CICLO ESTRAL

El ciclo estral es un proceso biológico y fisiológico, que resulta de la correlación de factores hereditarios y ecológicos, donde los primeros de-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

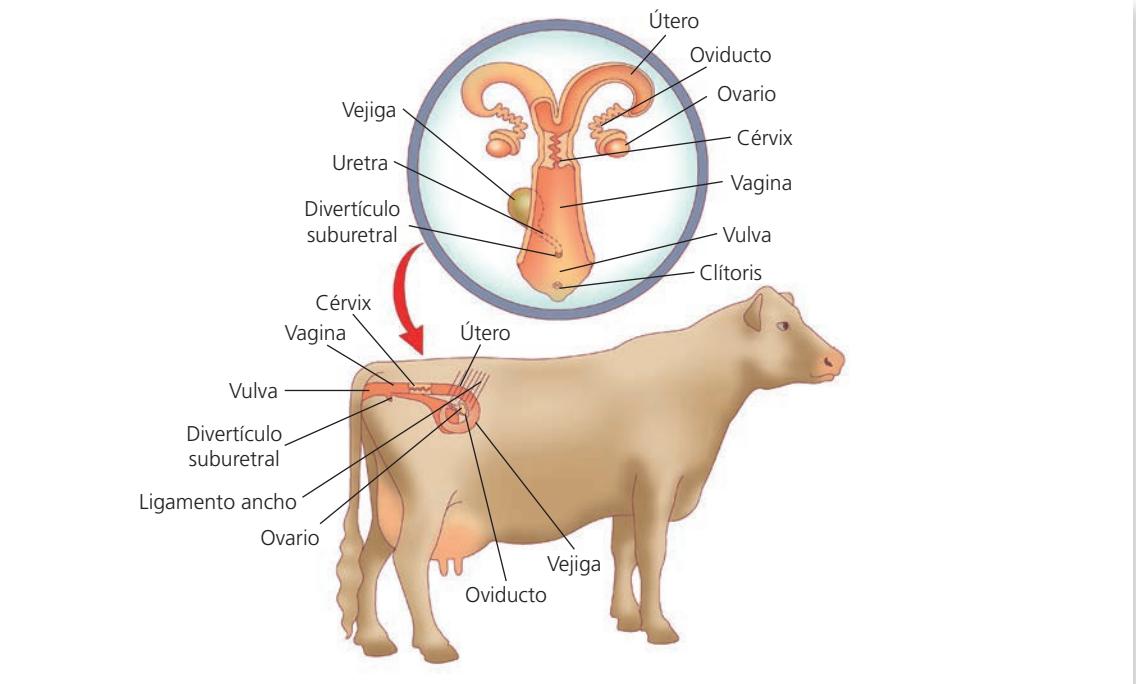


Figura 70.8 Características anatómicas del aparato genital de la hembra bovina.

penden de los segundos tan intensamente, que los ecológicos no solo dominan el propio ciclo, sino toda la esfera sexual. Como tal se entiende al periodo comprendido entre dos celos, cuando no hay fecundación y donde el celo aparece a intervalos regulares. En la vaca dura entre 18-24 días, como promedio 21, con tendencia a cortarse en la hembra joven y alargarse en animales adultos.

El estro tiene una duración relativamente corta, entre 12 y 24 horas, aunque con grandes fluctuaciones. Se caracteriza por una serie de cambios endocrinos (figura 70.9) que dan lugar a cambios fisiológicos, morfológicos y de comportamiento en las hembras. Normalmente, suele señalarse como día 0 el del estro, ya que la ovulación se produce de manera espontánea unas horas después de finalizar este. Los cambios endocrinos, una vez que se produce la primera ovulación, se suceden ordenadamente en una secuencia temporal definida. Toda la función clínica estral está dirigida por las funciones del ovario y los cambios de los niveles hormonales, por lo que desde el punto de vista hormonal hay dos fases en la vaca:

– Fase folicular (estrogénica): incluye los periodos clínicos proestro, estro e inicio del metaestro (solo en la vaca), se extiende desde la regresión del cuerpo lúteo anterior hasta la ovulación.

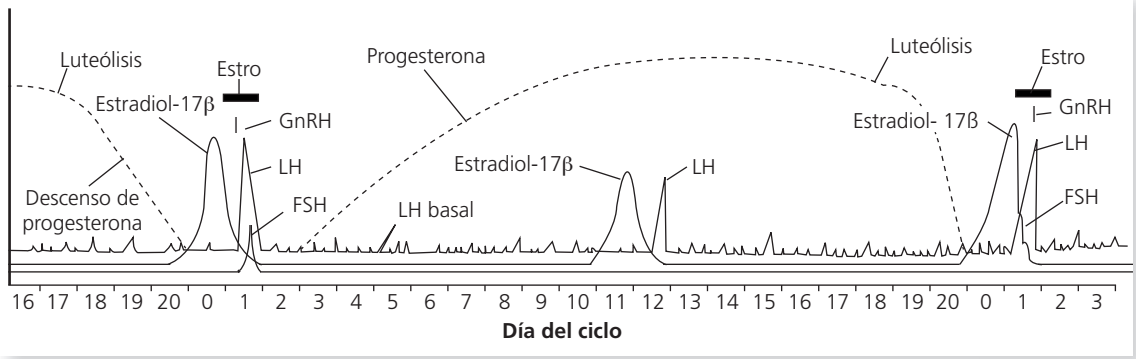


Figura 70.9 Aspectos endocrinos más importantes durante el ciclo estral.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

– Fase luteal (progesterónica): incluye los periodos clínicos del resto del metaestro y el diestro, desde la ovulación hasta la regresión del cuerpo lúteo.

Durante el estro, la hembra se queda quieta para que la monten otras vacas o el toro, este es el mejor signo de que se encuentran en estro; también monta o incita a montar a otras hembras. Se observa la vulva inflamada con secreción de moco claro que fluye por la cola, mandatando los flancos.

La ovulación se produce alrededor de 30 horas después de iniciarse el estro, y el periodo de tiempo que va desde el final del estro y la ovulación puede acortarse con la presencia de un toro vasectomizado o por masaje en el clítoris después de la inseminación, ya que provoca la oleada preovulatoria de las hormonas gonadotropinas y, por lo tanto, la ovulación, con lo cual puede aumentar la tasa de concepción.

En las hembras bovinas, el ovario derecho es el que produce el mayor porcentaje de ovulaciones (60 %). Por otra parte, después del parto la primera ovulación se produce más menudo en el ovario opuesto al cuerno uterino donde se desarrolló el feto.

La formación del cuero lúteo bajo influencia de la LH induce la secreción de progesterona (figura 70.10) durante un tiempo determinado, es decir, mientras el cuerpo lúteo es funcional.

Durante la fase lútea se producen también estrógenos, como consecuencia del desarrollo y posterior regresión de los folículos, observándose un pico máximo alrededor del día 10; sin embargo, debido al funcionamiento del cuerpo lúteo no pueden incitar la liberación de LH. Efectivamente, la maduración de los folículos se produce generalmente en oleadas durante ciclo estral, con el desarrollo de un folículo dominante capaz de impedir el desarrollo de otros folículos denominados subordinados. La presencia de un cuerpo lúteo funcional hace que los folículos formados en la primera oleada estén destinados a regresar en su desarrollo, y solamente el folículo dominante que se forma en la segunda o última oleada está destinado a ovular.

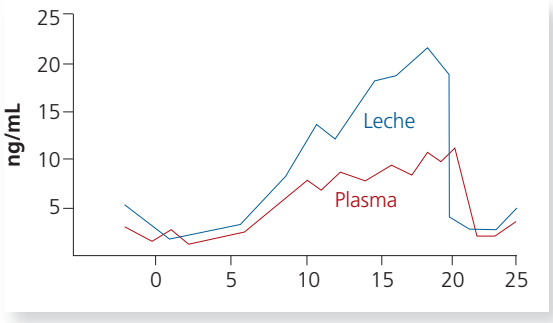


Figura 70.10 Niveles de progesterona en plasma y leche en vacas no gestantes durante el ciclo estral.

Hacia el día 18, los cambios degenerados del cuerpo lúteo, luteolisis funcional, por la acción de la prostaglandina, $F_{2\alpha}$, producen un descenso de progesterona circulante; por el contrario, los estrógenos comienzan a elevarse para alcanzar un máximo antes de iniciarse el estro. Estos cambios en los esteroides ováricos inician la liberación de la LH y FSH hipofisarias, inducidas por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica y, por consiguiente, una nueva ovulación. En muchas hembras, durante el metaestro, se producen hemorragias uterinas como consecuencia de la rotura de pequeños vasos endometriales, debido a la finalización de los efectos estimuladores de los estrógenos en el proestro y estro.

GESTACIÓN

Después de la ovulación, mediante la monta natural o por inseminación artificial, se produce la fecundación. El porcentaje de fertilización suele ser muy alto, se acerca al 100 %, aunque, debido a las muertes embrionarias o fetales, las hembras bovinas que paren no superan el 10 %.

Durante la gestación, se producen una serie de hechos que normalmente se han dividido en tres fases: la blastogénesis, la embriogénesis y la fase fetal. Para que la gestación llegue a término es necesario tener éxito en las tres fases.

La progesterona y los estrógenos son las únicas hormonas esteroideas que muestran un nivel consistentemente elevado a lo largo de todo el periodo de la preñez (progesterona) o, al menos, durante una parte sustancial de esta (estrógeno).

La progesterona experimenta un incremento alrededor del décimo día post apareamiento y comienza a disminuir 5-30 días antes del parto; en el caso de los estrógenos, se aprecia un incremento a partir del cuarto mes de gestación. Al final de la gestación (después de los 200 días) existe una declinación en la función luteal debido a que disminuye el contenido de progesterona del cuerpo lúteo; este degenera, con el avance de la gestación decrece el tamaño y número de los capilares lutealles y decrece la concentración de progesterona en la sangre venosa del ovario.

Sin embargo, la concentración sistémica de progesterona se mantiene elevada hacia el final de la gestación debido a que los placentomas y las glándulas adrenales son fuentes de esta hormona, ello

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

explica que después de la ovariectomía en estadios avanzados de la preñez, esta continúe normalmente.

En la vaca, después del estro fecundante la LH sérica decrece y se mantiene baja durante la preñez, al igual que la FSH. En el paso de cuerpo lúteo a cuerpo grávido no se aprecia cambios plasmáticos en la LH, lo que significa que esta gonadotropina ejerce una regulación tónica de la secreción de progesterona en el curso de la gestación.

En las hembras bovinas, el huevo fecundado alcanza el útero a los 3-5 días, en el estadio de 16 células. Es muy importante para la supervivencia del huevo que este periodo no varíe, ya que el útero ha de estar bajo la influencia de la progesterona producida por el cuerpo lúteo, para acondicionar y preparar la llegada del cigoto.

Las primeras 6 semanas constituyen un periodo crítico, siendo entonces cuando se producen la mayoría de las pérdidas, las cuales se deben a multitud de causas, como la falta de sincronización entre la situación endocrina del útero y el desarrollo del cigoto o la proximidad del otro embrión.

Una vez realizada la implantación, se desarrolla plenamente la placenta, en este caso epiteliocorial, con la particularidad de la existencia de unas zonas denominadas placentomas, donde se produce la unión de los cotiledones fetales, como las carúnculas uterinas maternas. El feto comienza a crecer y los aportes nutritivos se hacen por vía sanguínea hemotrófica, reemplazando a la histotrófica inicial de las glándulas uterinas. La diferenciación de los tejidos, órganos y sistemas acompaña el crecimiento fetal; este es muy rápido en el último tercio de gestación, razón por la cual la alimentación de la madre debe ser abundante y de alta calidad: así podrá responder a las mayores demandas fetales y prepararse para el parto y lactación.

Los cambios endocrinos durante este periodo están representados por la preponderancia de la progesterona. La producción de este esteroide se realiza sobre todo por el cuerpo lúteo: en los primeros estadios de la gestación, el trofoblasto, con la síntesis de proteínas trofoblásticas (TP I) y su acción sobre el endometrio, ejerce un efecto luteotrófico mediado por la PGE, convirtiéndose en cuerpo lúteo de gestación. La placenta puede completar o incluso reemplazar la función del cuerpo lúteo, si este no es necesario, en los primeros 2/3 de la gestación. Por otra parte, la placenta es capaz de convertir la progesterona en estrógenos.

El lactógeno placentario (PL), o somatomamotropina, producido por la placenta tiene gran importancia en el crecimiento fetal, estimulando las somatomedina fetales y desarrollando el tejido mamario en la madre, habiéndose demostrado *in vitro* su capacidad lactógena. La concentración de esta hormona es 3 o 4 veces más elevada en el plasma fetal que en el de la madre, y disminuye progresivamente a medida que se acerca el parto.

DETECCIÓN DE LA GESTACIÓN

La determinación de la gestación en el animal y del estado de fertilidad del rebaño es un factor zootécnico y económico de gran importancia para el manejo moderno de las majadas. Lo que más interesa es determinar y conocer, con la antelación más favorable, el estado reproductivo y del rendimiento de los animales, para disponer adecuadamente sobre su destino. Todo ello nos indica que el diagnóstico de gestación es una cuestión básica en las obligaciones zootécnicas.

La detección temprana de la gestación (tabla 70.3) tiene suma importancia en el ganado vacuno; con ello se consigue prevenir retrasos en los procesos reproductores, que podrían repercutir en la alimentación y el manejo. Los métodos de detección se dividen en directos e indirectos.

Los métodos directos incluyen la palpación transrectal del útero, ovario, cérvix y vasos sanguíneos uterinos, siendo este el método de elección para el diagnóstico y estimación de la gestación de las vacas. Otros métodos son la laparoscopia, los ultrasonidos y la electrocardiografía fetal.

En cuanto a los métodos indirectos, hay que destacar la observación del estro y la determinación de progesterona y proteína específicas o asociadas a la gestación.

El signo positivo de gestación es la membrana fetal deslizable (MFD), que se puede percibir desde los 28 días. El síntoma es la presencia de líquido en el cuerno donde debemos sentir la MFD. A veces, debido a una onda folicular, los cuernos se tornan tónicos, confundiéndose con un signo de VNT, prediciendo de esta manera un próximo calor.

Tabla 70.3 Diámetro de un cuerno uterino en bovino, en diferentes etapas de la preñez.

Días	Diámetro en cm
30	Ligero aumento y abultamiento dorsal.
60	7
90	8
120	12
150	18

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A los 35 días, el cuerno grávido, que es el derecho en el 60 % de las veces, mide 2,5 cm de diámetro en su parte más ancha, las paredes de los cuernos están delgadas y se siente la presencia de líquido: este es el síntoma de preñez.

En el día 42, el cuerno grávido mide 4 cm de diámetro, se percibe no solamente la presencia de líquidos, sino también claramente la membrana fetal deslizable (MFD), y a los 38 días se produce la unión de los cotiledones con las carúnculas, formando así los placentomas, siendo esta la edad de la gestación que implica un mayor riesgo de producir reabsorción embrionaria.

En el día 49, el cuerno grávido mide 5 cm de diámetro. El cuerno gestante, en un porcentaje alto de las veces, gira 180 grados sobre su eje, colocándose el no preñado encima, lo que hace que muchas veces se confunda el diagnóstico con un embarazo de 30 días.

En los 60 días, el cuerno grávido mide 6 cm de diámetro y el feto se palpa fácilmente, al igual que la membrana fetal deslizable. Es posible percibir los cotiledones, que miden 0,5 centímetros de diámetro, y las paredes del cuerno grávido se tornan cada vez más delgadas.

A los 70 días, el cuerno grávido empieza a descender hacia la cavidad abdominal y, deslizando la pared del mismo entre los dos dedos, se logra palpar los cotiledones, que miden 0,75 cm de diámetro.

En los 80 días, el tamaño de los cotiledones es de 1 cm, continúa el descenso y el cérvix comienza a ser fijo por el contrapeso de contenido de la preñez.

Cuando cumple los 90 días, los cotiledones aumentan de tamaño a 1,5 cm; continúa su descenso; el cérvix está un poco más fijo y el cuerno grávido se encuentra generalmente en el reborde pélvico.

Para los 120 días, el tamaño de los cotiledones aumenta a 2,5 cm; sigue el descenso; todavía se puede diferenciar el cuerpo grávido del no grávido. El feto mide de 24 a 30 cm de largo y se puede palpar con facilidad su cabeza.

En los 150 días se ha terminado el descenso, pero en algunos casos aún es imposible delimitar el cuerno grávido. El tamaño de los cotiledones es de 3 cm.

Cumpliendo los 180 días de la gestación, el útero está completamente descendido. Los cotiledones miden 4 cm de diámetro y aún es posible palpar el feto.

El tamaño de los cotiledones a los 210 días es de 5 cm. Hacia finales de los 210 días y al borde de los 225, el feto comienza el descenso, permitiendo que se palpe fácilmente y midiendo de 60 a 80 cm de largo.

Teniendo ya los 240 días, el tamaño de los cotiledones es de 6 cm. La arteria media uterina mide 1,5 cm de diámetro. El feto se encuentra en la parte media de la cavidad pélvica y mide de 70 a 90 cm de longitud.

Cumpliendo ya 270 días, el tamaño de los cotiledones es de 8 cm. La arteria uterina mide 2 cm de diámetro. Todo el feto se encuentra en la cavidad pélvica, palpándose las manos del mismo al entrar al recto de la vaca.

PARTO

El parto lo constituyen una serie de mecanismos que provocan la salida del feto y de la placenta del útero. Son varios los signos observables en la hembra prelada que indican la proximidad del parto: los ligamentos y musculatura del anca y raíz de la cola se relajan y suavizan; la vulva se inflama y hay una descarga de moco, y, por último, la raíz de la cola se eleva y la ubre aumenta de tamaño.

El parto suele ocurrir por la noche. Las concentraciones de la musculatura lisa del útero comienzan con una frecuencia de unos 16 minutos, dilatándose el cérvix, lo que permite la entrada de algunas partes del feto en el canal del parto (figura 70.11). La madre se acuesta y se levanta con signos de incomodidad. Todo ello constituye la primera fase del parto, que tiene una duración de 2-6 horas, aunque puede ser más larga en las primíparas.

En la segunda fase, las contracciones son más frecuentes, casi 3-5 minutos, y con la ayuda complementaria de las contracciones abdominales el saco alantoideo se acerca a la vulva y se sale al exterior, momento en que se rompe derramándose el líquido alantoideo. A continuación aparece el saco amniótico, a través del cual se ven las extremidades fetales, que pueden causar su rotura. Normalmente, entre la rotura del saco alantoideo y la del amniótico suele transcurrir una hora y, a partir de este momento, comienza la expulsión de las extremidades: cabeza, tórax y, finalmente, el tercio posterior. La presión abdominal es más frecuente y duradera, observándose series de contracciones con pequeños intervalos de descanso. El feto puede vivir en el útero 8-10 horas después de la rotura del saco amniótico, aunque normalmente la expulsión dura 2 horas. El cordón umbilical intacto permite la oxigenación fetal durante este periodo del parto, produciéndose la rotura espontánea del mismo en una zona determinada, a unos 6 cm de la zona umbilical.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

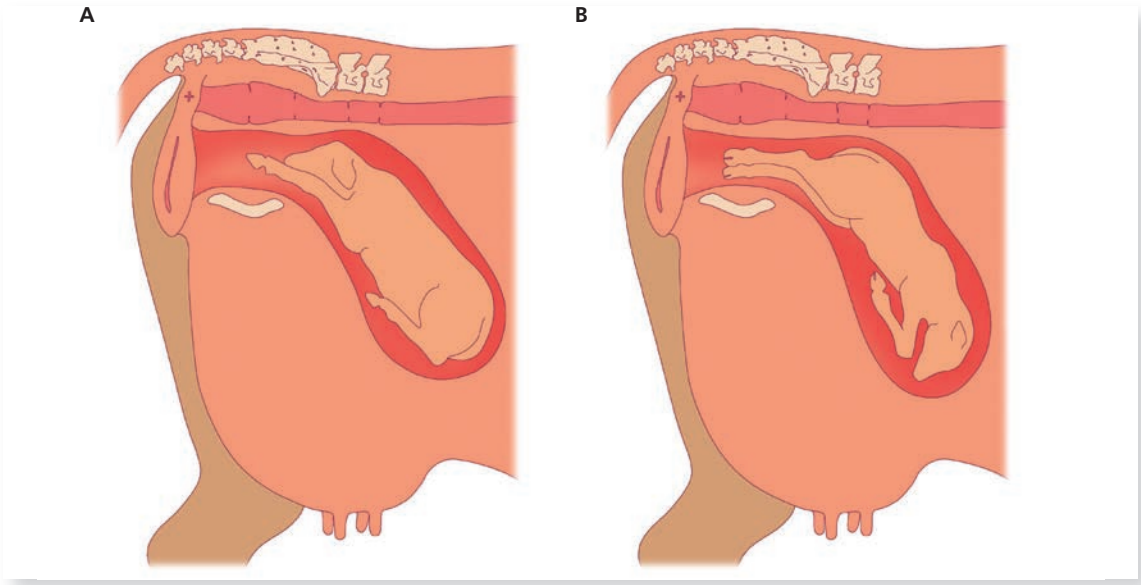


Figura 70.11 Ejemplos de presentación y posición de fetos bovinos. **A)** Posición normal anterior. **B)** Posición normal posterior.

Con la expulsión de las membranas fetales, inmediatamente o unas horas después (entre 1 y 8 horas), se completa el parto. Cuando este ha finalizado, es conveniente mantener a la madre en posición de estación para evitar posibles daños en el nervio pélvico o prolapso de útero.

En la vaca, el feto, por lo común, se encuentra en decúbito lateral durante el último tercio de la gestación y durante la primera etapa del parto (preparación), rota un cuarto de vuelta y presenta sus miembros anteriores y cabeza en el canal del nacimiento. En especies monotocas como la vaca, las contracciones uterinas se inician en el extremo anterior del cuerpo uterino, en contraste con las especies politocas, en donde las contracciones se inician cerca del cerviz con el fin de expulsar el feto más cercano al exterior. Durante el parto, es probable que la separación de los cotiledones sea muy lenta, por lo que la circulación materna-fetal continúa hasta el momento en que el becerro sea expulsado por completo. El cordón umbilical es suficientemente largo para no romperse mientras el feto recorre la mayor parte del canal materno. Esto permite que el feto sobreviva en casos de parto prolongado, que en la vaca dura hasta 2 horas. Conforme el becerro atraviesa la vulva, el cordón umbilical se rompe por sí solo. Por lo general, el becerro ha establecido ya su propia respiración y no dependerá más de la oxigenación a través de aproximación placentaria. Un signo evidente de aproximación del parto es la relajación de los ligamentos pélvicos en la vaca, lo cual es fácilmente reconocible. La glándula mamaria comienza a gotear leche más o menos de 12 a 24 horas antes del parto.

PERIODO PUERPERAL

Los hechos importantes de este periodo son la expulsión de la placenta, la involución uterina y la instauración de la lactación. El funcionamiento de los placentomas va disminuyendo durante el parto por la acción hormonal y la alternancia de los periodos congestivos. Las contracciones uterinas, que se prolongan en el postparto, así como los niveles altos de estrógenos, la maduración del colágeno y la liberación de hidrolasas producen una separación paulatina de la unión maternofetal. Con la ayuda de las últimas contracciones uterinas se realiza la expulsión.

El útero, después del parto, es una gran bolsa de 1 metro de longitud y la mitad aproximadamente de diámetro, y un peso considerable, pero se produce una rápida disminución de su tamaño sin que existan datos que demuestren la existencia de degeneración o necrosis en las células musculares. La involución se completa hacia los 30 días.

Los caminos endocrinos en el periodo puerperal comienzan con un incremento de la secreción de la FSH; de este modo, los folículos se desarrollan y la función ovárica se restablece. Por otra parte, la adenohipófisis ya va haciéndose más sensible a la GnRH hipotalámica, lo que repercute directamente en el carácter de la secreción de las hormonas

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

gonadotropinas. Se restaura la retroalimentación positiva de los estrógenos, pudiendo así producirse la oleada preovulatoria, con la reinstauración de todos los procesos.

DISFUNCIONES REPRODUCTORAS

La fertilidad puede verse afectada por numerosos factores. Podemos enumerar el estrés, la alimentación, estación del año y el intervalo parto-servicio, las condiciones climáticas o la presencia y comportamiento de los machos.

Para una mejor comprensión de los procesos reproductores en el ganado vacuno, dedicaremos unas líneas a algunos aspectos de las disfunciones reproductoras, aunque no es el objetivo de nuestro libro. Uno de estos aspectos es el subestro, que se manifiesta en la incapacidad para identificar las vacas cíclicas que no muestran un estro detectable. Los agentes que provocan esta disfunción parece que están relacionados con las altas temperaturas y la humedad ambiental. Desde el punto de vista económico, su importancia es grande debido a que prolonga el periodo de tiempo hasta la nueva concepción, por lo tanto, disminuye el rendimiento del animal.

El anestro se define como la falta de ciclos en la hembra, lo que es normal en distintas situaciones fisiológicas, como la preñez y el postparto, y en animales prepubers. Pero cuando se prolonga más allá del estro normal de postparto, o pasado el tiempo de la pubertad, se considera anormal. Son bastantes las causas que provoca anestro: la gestación y lactación, sin olvidar la degeneración folicular quística en las hembras adultas; en las novillas, una nutrición deficiente retrasa la aparición de los ciclos.

El anestro postparto es el periodo más impórtate durante la vida reproductiva de las vacas, durante el cual no presenta signos conductuales de celo. La condición de anestro está asociada con la presencia de ovarios estadísticos, de forma que, aunque hay desarrollo folicular, ninguno de los folículos que inicia su crecimiento alcanza la madurez necesaria para terminar en una ovulación; es decir, en la salida del ovocito del ovario.

El freemartinismo es una anomalía que produce hembras estériles que nacen gemelas de un macho, y aunque este es fértil, su fertilidad está disminuida. La causa de la infertilidad en estas vaquillas está en un desarrollo incompleto del tracto genital de la hembra; así, la vagina es más corta, las gónadas, cuando existen, se parecen más a los testículos y no funcionan. Por otro lado, en esta hembra en anestro, el clítoris se halla hipertrofiado y en el cérvix poco desarrollado aparen pequeñas vesículas seminales. Todos estos síntomas pueden ayudar en el diagnóstico de esta disfunción.

La nutrición y alimentación también es uno de los principales factores que influyen en el desempeño reproductivo en los animales, tanto en hembras como en machos. Su efecto es la presencia de un Balance Energético Negativo (BEN), cuya expresión está determinada por una baja condición corporal de los animales y, por lo tanto, un pobre desempeño reproductivo y baja fertilidad.

Otro de los factores que pueden afectar a la fertilidad en el ganado es la temperatura ambiental donde se encuentra. El estrés por calor o frío puede tener distintos efectos, dependiendo el momento reproductivo en el cual se aplique. Durante la ovulación, fertilización y primeros días de vida embrionaria, el estrés de las altas temperaturas ambientales puede conducir al anestro, cuya característica es que la fertilidad y desempeño reproductivo de los animales se perjudica gravemente. También puede provocar bajas tasas de concepción y afectar negativamente el crecimiento, desarrollo y supervivencia embrionaria.

La presencia de *Haemophilus somnus* ha sido comúnmente asociado a septicemias y meningoencefalitis tromboembólica (TEME) en ganado de abrevadero; de forma similar, el aborto en el ganado bovino también se asocia con este microorganismo; asimismo, se ha descrito en casos de mastitis bovina.

Los quistes ováricos (QO) se definen como estructuras llenas de un fluido acuoso o de un material semiacuoso, con áreas ligeramente compactadas, que tienen un diámetro superior a 2,5 cm y que persisten en el ovario por más de 10 días. Básicamente son folículos que no han ovulado cuando deberían haberlo hecho y, en su mayoría, ocurren después del postparto. Se consideran normales cuando su permanencia en el ovario no excede un lapso de entre 40 y 45 días, momento en que desaparecen espontáneamente y sin ningún tratamiento. Los QO constituyen una de las principales causas de pérdida económica y de disfunción reproductiva en fincas lecheras, ya que las vacas a las que se les diagnostica un quiste, a menudo exhiben intervalos prolongados entre partos.

Los quistes ováricos se pueden clasificar como foliculares, luteales y cuerpos lúteos quísticos.

– Quiste folicular: La principal causa de su aparición es la permanencia y desarrollo de un folícu-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lo con capacidad para ovular y que no ocurrió así por deficiencia de la hormona luteinizante (LH). El quiste folicular es una estructura que presenta paredes delgadas y, en su interior, contiene un líquido acuoso. Este tipo de quiste presenta bajas cantidades de la hormona progesterona (P4), debido a la ausencia de un cuerpo amarillo funcional. Vacas con este tipo de quistes presentan celos intensos y prolongados, en un cuadro denominado "ninfomanía". Este comportamiento se da por exceso de los estrógenos que produce este quiste, lo que trae como consecuencia que estas vacas intentan frecuentemente montar a otras vacas, además de permanecer quietas cuando las intentan montar a ellas. Su conducta es nerviosa, con disminución de la producción láctea y pérdida de la condición corporal. Al examen visual, la vulva se observa inflamada y edematosa, con abundante secreción de moco claro.

– Quiste luteal: Son estructuras de paredes gruesas de tamaño superior a los 2,5 cm de diámetro, cargadas de un fluido más espeso que el quiste folicular y que producen grandes cantidades de progesterona, lo cual impide la aparición del celo. Generalmente son únicos y unilaterales, y a la palpación se aprecian duros y firmes. Una forma de identificar una vaca con un quiste luteal es que predomina la ausencia de celos o abolición de la actividad sexual cíclica, como si se tratase de un cuerpo lúteo persistente. Si este quiste persiste en el tiempo, las vacas manifiestan una conducta homosexual permanente, la cual se manifiesta por sus intentos de monta a otras vacas durante todo el día, pero sin ellas dejarse montar.

  –Cuerpo lúteo quístico: Es un cuerpo amarillo que presenta una cavidad interna en la cual existe un líquido acuoso. Es funcional y no se considera patológico, por lo tanto, no altera en nada la función reproductiva. Sin embargo, en ocasiones, la presencia de estos quistes genera diagnósticos errados, al confundirse con otro tipo de quiste.

En este contexto, a esta bacteria se le identifica con el síndrome del becerro débil, conjuntivitis, vulvovaginitis granular aguda, cervicitis y firme de embarque. Como se aprecia, las infecciones del ganado por *H. somnus* involucran a una gran variedad de sistemas, por esta razón se le denomina síndrome de hemofilosis bovina.

TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

Numerosos estudios han coincidido en señalar que en el trópico bajo, los cruces media sangre entre ganado *Bos indicus* y *Bos taurus* (F1) presentan un comportamiento productivo y reproductivo superior frente a sus progenitores, así como a aquellos cruces que sobrepasan esta proporción.

Los ganaderos eficientes dedicados al doble propósito, conscientes del fenómeno, procuran que su vacada sea F1: Cebú x *Bos taurus* lechero, por lo que actualmente deben mantener, además de la vacada cruzada, otro jato cebú mejorado, para inseminar con semen de toros probados *Bos taurus* con genes lecheros y producir las hembras de reemplazo, incrementando los costos en el sistema de producción de doble propósito.

La técnica de transferencia de embriones se está utilizando cada día más en el ganado vacuno para aumentar rápidamente el número de descendientes de las mejores ejemplares hembras, que son inseminadas con el semen de los toros de mayor potencial genérico probado. Esta técnica consiste en la recogida de embriones de una hembra donadora, la conservación de estos durante un periodo más o menos largo, para finalmente depositarlos en el cuerno uterino.

La transferencia de embriones en Norteamérica se desarrolló a principios de los años setenta con la introducción de razas continentales. En los últimos 30 años, la aplicación de esta tecnología ha ido en aumento (especialmente en el ganado lechero), con más animales seleccionados por sus genéticas que por fenotipo deseable.

Para completar con éxito esta técnica es necesario obtener buenos resultados en los diferentes procesos parciales, como son la superovulación, la fertilización mediante la inseminación artificial, la recogida de los embriones por métodos quirúrgicos o no, la manipulación extracorporal de los embriones, la inducción al estro de las hembras receptoras de manera sincronizada con la donadora y la colocación de cada embrión en el cuerno uterino ipsilateral al cuerpo lúteo.

El objetivo de la superovulación es obtener el máximo número de embriones transferibles, que resultan en la mayor cantidad de terneros posibles. Desafortunadamente, la producción de embriones en animales superestimulados es muy variable.

La superpoblación se realiza con la utilización de gonadotropinas exógenas; dos días más tarde se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

produce la regresión del cuerpo lúteo y se induce el estro. Estos trabamientos de superovulación producen unas respuestas muy variables y, por lo tanto, constituyen uno de los momentos más cortos de todo el proceso de transferencia de embriones.

Las vacas donantes deben tener un mínimo de 50 días postparto, estar ciclando normalmente y estar en un plano de nutrición adecuado, sin tener deficiencias nutricionales específicas. Algunos recomiendan el uso de minerales traza como suplemento antes de la superovulación y, aunque aparentemente no hay datos científicos, el uso de minerales quelados es recomendable para mejorar la respuesta superovulatoria y la producción de embriones. Los donantes no deberían tener historia o evidencias físicas de infertilidad. Además, es importante resaltar que vacas (o hijas de vacas) con historia de superovulación exitosa o partos gemelares tienen una mayor posibilidad de responder bien al tratamiento.

La inseminación se realiza dos días después de la administración de la $PGF_{2\alpha}$; esta operación puede repetirse para evitar los fracasos que pudiera ocasionar el sincronismo en la ovulación de la hembra.

Los embriones se recogen el día 7-8; más tarde pueden ser manipulados para realizar la secreción, conservación, determinación del sexo, bisección y otras prácticas para ahondar en el conocimiento de esta técnica.

La sincronización del estro entre la donadora y las receptoras es un elemento importante en todo el proceso, para finalmente depositar con éxito el embrión en el cuerno uterino más cercano a donde está situado el cuerpo lúteo funcional.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña, M.B.; Borelli, V.; Konrad, J.L.; Jacquet, A.A. y Crudeli, G.A. "Inicio de pubertad y caracteres reproductivos en toritos Braford del nordeste argentino". *Rev. Vet.* 2012; 23 (2): 100-103.
- Barth, A. "Factores que afectan la pubertad de los toros". *Taurus*. 1999; 1 (3): 4-17.
- Bavera, G.A. "Pubertad". *Sitio Argentino de Producción Animal. Curso de Producción Bovina de Carne*. 2000. FAV UNRC: 1-2.
- Canabal Narváez, C.A. *Sitio argentino de producción animal*. 2006. Córdoba, Colombia.
- Colazo, M.G. y Mapletoft, R.J. "Estado actual y aplicaciones de la trasferencia de embriones en bovinos". *Ciencia veterinaria*. 2007; 9 (1): 20-37.
- Cole, H.H., y Cupps, P.T. "Reproducción en el ganado vacuno". En: *Reproducción de los animales domésticos*. 1984. Editorial Acribia. Zaragoza.
- Córdova Izquierdo, A.; Iglesias Reyes, A.E.; Espinosa Cervantes, R.; Sánchez Aparicio, P.; Olivares Pérez, J.; Méndez Mendoza, M.; Villa Mancera, A.E.; Huerta Crispín, R.; Juárez Mosqueda, L. y Guerra Llera, J.E. "Importancia del control reproductivo en las unidades de producción animal de bovinos de carne". *Revista Ganadero.* 2015; 40 (2): 90-96.
- Cunningham, J.G. "Reproducción/lactación". En: *Fisiología Veterinaria*. 1994. Interamericana. McGraw Hill. México.
- Galina, C.; Valencia, J.; Bayard, P.; Becerril, J.; Bo, G.; Boeta, M.; Cavestany, D.; Delgadillo, A. *et al.* "Reproducción de Animales Domésticos". 3ª edición. 2015. Editorial Limusa. México. Capítulo 10: 186-187.
- García Gavidia, A.N. "La Somatotropia Bovina, su Efecto Sobre el Crecimiento, la Producción de Leche y la Reproducción". *Memorias XI Congreso Venezolano de Producción e Industria Animal*. Valera, 22 al 26 de octubre. UNLA-Trujillo. 2002: 1-26.
- Gauna, C.; Morini, L.; Yaful, G.; Fiorucci, G.; Canela, F.; Frank, E. y Lacolla, D. *Diagnóstico de gestación por tacto rectal y ecografía en llama (Lama Glama)*. Anuario 2000. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de la Pampa.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Guillén, M.V. y Rubio, J. "Quistes ováricos en la hembra bovina". En: *Manual de Ganadería y Doble propósito*. 2005. División de estudios para graduados, posgrado en producción animal. Facultad de Agrónomas y Ciencias Veterinarias. Universidad de Zulia.
- Güiris Andrade, M.; Eugenia Rosales, M.; Bárcenas Morales, G.; Lara Sagahon, V. y Montaraz Crespo, J.A. "Prevalencia de anticuerpos contra *H. somnus* en el ganado bovino del estado de Chiapas, México". *Vet. Méx*. 2010; 32 (3): 213-219.
- Gutiérrez, C.; Cifuentes, E.; Pérez, R.; Romero, L.; Martínez, N. y González, M. 2001. "Transferencia de embriones fecundados in vitro en ganado bovino de doble propósito". *MVZ-Córdoba*. 2001; 6 (1): 52-57.
- Hafez, E.S.E. "Ganado de engorda y lechero". En: *Reproducción e inseminación artificial en animales*. 4ª ed., 1986. Interamericana. México.
- Illera, M. "Ovarios y Sistema Reproductor de las Hembras". En: *Endocrinología veterinaria y fisiología de la reproducción*. 1984. COLIBAC-Distribuidor.
- MacDonald, L.E. "Patrones reproductivos del ganado bovino". En: *Endocrinología Veterinaria y Reproducción*. 4ª ed., 1991. Interamericana. MacGraw-Hill. México.
- Méndez Mendoza, M.; Méndez Palacio, N.; Vázquez Flores, F.; Méndez Palacios, N.N.; Sánchez Torres, J.E.; Avilés Balmaceda, R. y Córdova Izquierdo, A. *Ciencia en producción animal: reproducción de la hembra*. 1ª edición, 2014. México. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Reece, W.O. "Female Reproduction". En: *Physiology of domestic animals*. 1997. Lea y Febiger. Philadelphia. London.
- Rey, R. "Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. Conferencia inaugural del II Congreso de Anatomía del Cono Sur y XXI Congreso Chileno de Anatomía y XXXVII Congreso Rioplatense de Anatomía". *Rev. Chil. Anat*. 2001; 19 (1).
- Rippe, Ch.A. "El ciclo estral". *Dairy Cattle Reproduction Conference*: 2009; 111-116.
- Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.P. y Dunlop, R. *Physiology of Small and Large Animals*. 1991. B.C. Decker, Inc. Philadelphia. Hamilton. Section VI.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 71

Reproducción en ovejas y cabras

Carmen Matás Parra

Contenidos:

- **Pubertad.**
- **Estación reproductiva.**
- **Reproducción en la hembra: ciclo estral y anestro estacional, gestación, parto, puerperio y lactación.**
- **Reproducción en el macho: temporada de actividad sexual; comportamiento sexual; monta, cópula, eyaculación; características del eyaculado; manejo durante la cubrición y evaluación de moruecos y machos cabríos antes de la estación reproductiva.**
- **Tecnología de la reproducción: inseminación artificial y transferencia de embriones.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En las especies ovina y caprina la reproducción, junto con un eficaz sistema de producción, son los rasgos más importantes desde el punto de vista económico en la producción ganadera. Mantener un buen estado de la función reproductiva del rebaño es fundamental para el éxito de cualquier sistema de producción.

La reproducción es la propagación y continuación de una especie a través de una secuencia de eventos. Este proceso implica la producción de hormonas y el desarrollo de un sistema reproductivo que permita llevar a cabo el progreso de las células germinales, la fecundación, la gestación y el parto. La productividad y rentabilidad son parámetros que se miden por la tasa de ovulación, la tasa de concepción, el número de cabritos o corderos nacidos, el número de animales destetados y la frecuencia en que estos se encuentran producidos.

Este capítulo trata de sintetizar las principales particularidades de la reproducción en ovejas y cabras. No obstante, a pesar de las grandes semejanzas entre ambas especies, existen muchas características propias de cada una de ellas que justifican la exposición separada de un mismo aspecto fisiológico.

PUBERTAD

La pubertad se considera un proceso gradual, en el que los animales alcanzan la competencia reproductiva en relación a parámetros fisiológicos y morfológicos, así como la adquisición del comportamiento sexual. El momento en el que este hecho acontece varía entre sexos y ello es debido al momento en el que se produce la diferenciación sexual en el control de la retroalimentación de esteroides. Por otro lado, además de los factores endocrinos, existen otros factores relacionados con este proceso como son la genética del animal, el balance energético o la influencia de señales ambientales. El resultado de la interacción de todos estos factores determina el momento en el que se inicia la pubertad y, por tanto, la edad a la que el animal inicia su vida reproductiva. Es importante discernir entre los mecanismos subyacentes al proceso relacionado con la pubertad, ya que conduciría a la optimización en las estrategias comúnmente aplicadas para la selección de animales de reemplazo. Además, el conocimiento de la respuesta reproductiva de los animales a los factores externos, como el fotoperiodo, la nutrición o las señales socio-sexuales, permitirán el desarrollo y la mejora de la gestión para una producción adecuada.

Bases fisiológicas de la pubertad

La pubertad es el punto final de una serie de eventos que afectan al desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que conduce a la adquisición de la capacidad reproductiva. Desde un punto de vista práctico, la pubertad para las hembras es la edad a la que el animal puede mantener una gestación a término, mientras que para los machos es la edad a la que el eyaculado contiene un número mínimo de espermatozoides que permitan una fecundación con éxito.

Control neuroendocrino de la pubertad

Desde una perspectiva neuroendocrina, la pubertad es la reactivación del sistema de secreción de GnRH, momento en el que se inicia un aumento en la liberación pulsátil de esta hormona de forma mantenida, lo que a su vez estimula la liberación de gonadotropinas y la consiguiente actividad gonadal.

Los cambios en el patrón de liberación de GnRH durante la pubertad están bajo mecanismos de control dependientes e independientes de esteroides. Los mecanismos dependientes involucran cambios en la sensibilidad a la retroalimentación negativa de las neuronas GnRH, frente a los esteroides gonadales. En el periodo previo a la pubertad, la sensibilidad a los esteroides gonadales decrece, para continuar con un incremento en la frecuencia de los pulsos de GnRH. Este cambio sirve de base para que aparezca un incremento en la frecuencia de pulsos de GnRH/LH que son claves para la determinación de la función reproductiva.

La respuesta a la inhibición del sistema GnRH por los esteroides difiere entre machos y hembras. El control de la secreción tónica de LH se programa antes de nacer, pero el mecanismo por el que se produce el aumento de LH es susceptible en las hembras a la programación postnatal por el estradiol. En corderas, 1-3 semanas antes del inicio de la pubertad, existe una disminución progresiva en la sensibilidad a los efectos de retroalimentación negativa de los estrógenos, lo que resulta en aumento de la frecuencia de pulso de LH. El aumento de la frecuencia de pulsos de LH realza el desarrollo y la maduración de los folículos ováricos, los cuales producirán estradiol suficiente para inducir el comportamiento de estro y un pico preovulatorio de gonadotrofinas. En los machos, el aumento de la secreción puberal de LH comienza mucho antes, aproximadamente sobre las 10-15 semanas de edad, lo que inicia un aumento gradual en la secreción de testosterona, dando lugar a un desarrollo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sostenido de la función testicular que incluye el tiempo para completar la espermatogénesis (5-10 semanas).

Factores internos y externos que afectan al proceso puberal

La gran variabilidad entre individuos en cuanto a la aparición y la progresión de la pubertad indica que no es simplemente en función de la edad cronológica o la tasa de crecimiento. Más bien, son un sistema neuro-transmisor y otro neuro-modulador los que tienen impacto sobre la secreción de GnRH, transmitiendo información sobre estímulos internos y externos. Fotoperiodo, época de nacimiento, tasa de crecimiento, metabolismo, nutrición, estrés, señales sociales con machos o hembras… inciden sobre el mapa genético y sobre la función del sistema de secreción de GnRH.

En latitudes de clima templado, el **fotoperiodo** es uno de los principales factores que controlan la actividad reproductiva y el inicio de la pubertad en estas especies estacionales. El fotoperiodo ejerce sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis a través de la secreción rítmica y diurna de melatonina por la glándula pineal. El ritmo anual en el patrón de secreción de melatonina funciona como señal neuro-endocrina que vincula el sistema reproductivo con el eje hipotálamo-hipófisis. De esta forma, se modifica la actividad neuroendocrina en respuesta al efecto de retroalimentación negativa del estradiol. Sin embargo, la respuesta está diferenciada sexualmente, ya que los machos alcanzan la pubertad con un tamaño más pequeño y con fotoperiodos más largos en comparación con las hembras. Parece ser que esto es resultado de la acción de los andrógenos testiculares durante el desarrollo fetal. Por lo tanto, los machos tienen una capacidad inherente para comenzar la actividad reproductiva cuando ha sido alcanzado el tamaño fisiológico apropiado y es independientemente de las señales de fotoperiodo.

Una secuencia de señales fotoperiódicas de días largos (similar al fotoperiodo de solsticio de verano), seguido por las secuencias de días cortos (similar al fotoperiodo de solsticio de invierno), es necesaria para que la pubertad aparezca en el momento adecuado. La terminación del fotoperiodo largo, que se produce con el solsticio de verano, permite que disminuya la sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa de los estrógenos.

La adquisición de un **peso corporal** mínimo ha sido un factor determinante para el inicio de la pubertad, ya que esta se encuentra más estrechamente relacionada con el peso y tamaño corporal que con la edad. Los animales alcanzan la época púber cuando el peso es aproximadamente el 60-65 % del peso adulto. **Factores nutricionales** también se encuentran implicados en la modulación del momento en que aparece la pubertad. Animales sobrealimentados alcanzan la pubertad a edad más joven. Por el contrario, si el crecimiento es más lento como resultado de una alimentación deficiente, la pubertad se retrasa. Este último hecho parece ser debido a una menor frecuencia en los pulsos de GnRH y, en consecuencia, de LH.

La hormona derivada del tejido adiposo, la **leptina**, es la principal hormona metabólica que le indica al cerebro el estado energético y parece jugar un cierto papel en el inicio de la pubertad, aunque este papel es más bien permisivo que desencadenante. La leptina es capaz de modular directamente a nivel del eje hipotálamo-hipofisario la secreción de LH, la función del ovario y la del testículo. La **insulina** también actúa centralmente para estimular la liberación de LH en los rumiantes y recientemente se ha visto su implicación en la modulación de neuronas GnRH.

Las **relaciones sociales** de animales experimentados sexualmente con otros del mismo grupo pueden afectar a muchos aspectos del proceso reproductivo. Un ejemplo de ello es la inducción de la actividad ovárica en hembras cuando se sitúan próximas a machos, conocido como el **efecto macho** (figura 71.1). No obstante, las señales sociales y el efecto macho para inducir la pubertad solo tendrán repercusión en hembras que hayan alcanzado un tamaño y balance energético adecuado. El efecto macho está causado principalmente por el

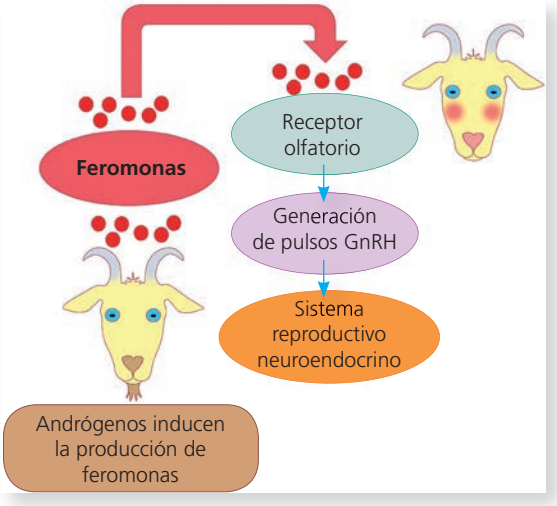


Figura 71.1 Esquema del efecto macho. Las feromonas son liberadas en la piel de la cabeza del macho y estimulan el sistema reproductivo de la hembra.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

reconocimiento olfatorio de las feromonas, aunque también se encuentran implicados una serie de estímulos socio-sexuales de los machos que inducen una mayor liberación de LH en las hembras.

ESTACIÓN REPRODUCTIVA

La estacionalidad en los procesos reproductivos es un mecanismo de adaptación, desarrollado por algunos mamíferos como estrategia para minimizar el impacto negativo del ambiente (temperatura, humedad y disponibilidad de alimento) sobre la supervivencia de las crías (figura 71.2). De esta manera, los nacimientos ocurren en la época más favorable del año, con abundancia de pastos y temperatura ambiental confortable. Los ovinos y caprinos presentan anualmente dos etapas fisiológicas bien definidas. En la hembra, se presenta una fase de anestro estacional (días largos), con ausencia de ciclos estrales regulares, receptividad sexual y ovulación. En el macho, disminuye la producción espermática y la libido. La otra etapa fisiológica, conocida como época reproductiva (días cortos), se caracteriza por la aparición de ciclo estral, conducta de estro y ovulación. En el macho se restablece la espermatogénesis y el deseo sexual.

El factor ambiental primario que regula estos eventos es el fotoperiodo. Los animales son capaces de transformar la señal luminosa en una señal hormonal a través de la síntesis de melatonina y, de esta manera, detectar las variaciones anuales en la duración del fotoperiodo. El mecanismo parece ser el siguiente: la luz es captada en el ojo a través de la retina, la señal luminosa se transforma en una señal eléctrica que es conducida de la retina al hipotálamo, aquí el núcleo supraquiasmático capta la señal, posteriormente se transfiere al núcleo paraventricular y, finalmente, al ganglio cervical superior. En este punto, la señal eléctrica se transforma en una señal química y el ganglio cervical superior libera noradrenalina. Este neurotransmisor es captado por receptores α y β adrenérgicos en la membrana celular de los pinealocitos y se induce la síntesis de N-acetil-transferasa, la cual es esencial para la síntesis de melatonina. De esta forma, la melatonina es sintetizada durante las horas de oscuridad. La menor duración en la secreción de melatonina durante los días largos permite la síntesis de dopamina, lo que induce el anestro estacional.

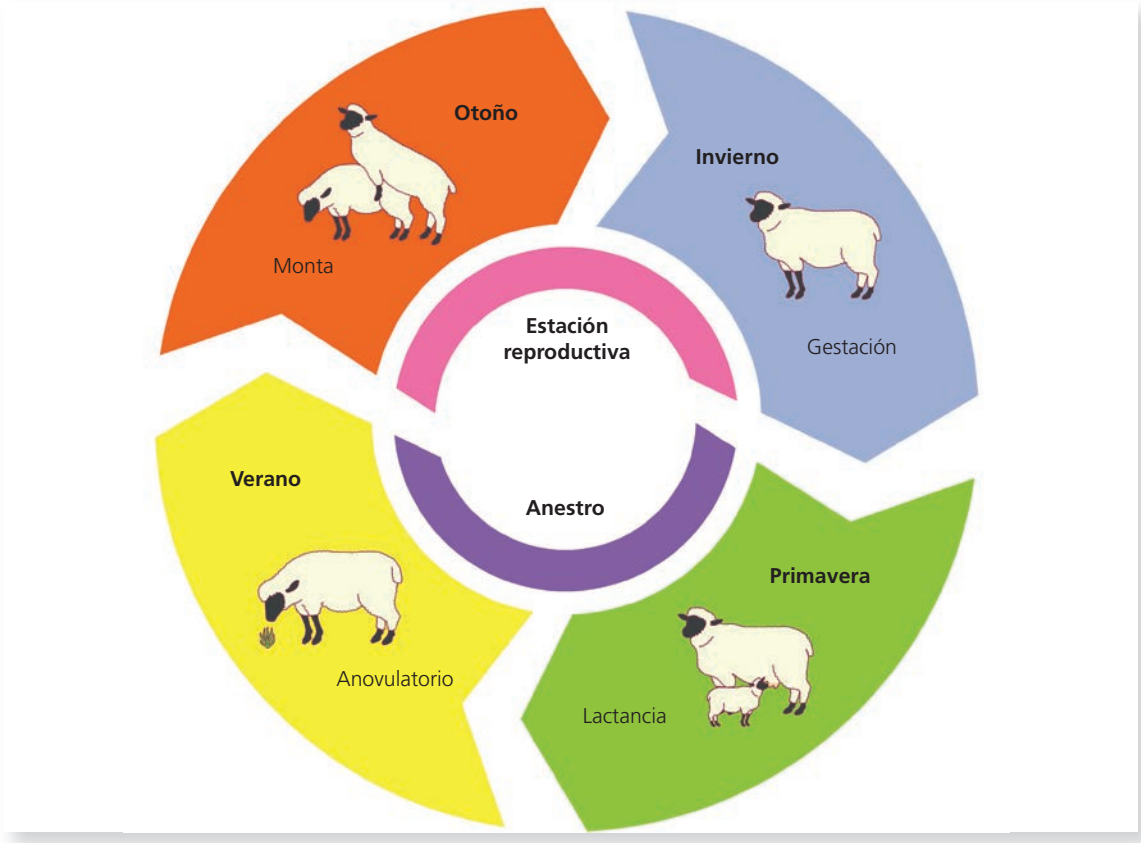


Figura 71.2 Esquema del ciclo reproductor de la oveja en el hemisferio norte.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Durante este periodo, el estradiol (cuya concentración se encuentra en niveles basales), ejerce un efecto de retroalimentación a nivel hipotalámico, concretamente en el núcleo dopaminérgico, donde induce la síntesis y secreción de dopamina. La dopamina actúa sobre las neuronas productoras de GnRH inhibiendo la frecuencia en la síntesis y liberación de esta hormona. Por el contrario, durante los días cortos, la mayor duración en la síntesis y secreción de melatonina inhibe la producción de dopamina, con el consecuente restablecimiento de la actividad estral y la ovulación.

Además, han sido descritos dos péptidos RF-amida, la kisspeptina (o metastina) y la GnIH (o RFRP) que participan en el ciclo reproductivo anual de los pequeños rumiantes. Kisspeptina participa en la secreción de gonadotropinas, con un efecto directo sobre las neuronas GnRH y, parece ser, determinante en el desencadenamiento del pico preovulatorio de LH. La GnIH inhibe la síntesis y secreción de gonadotropinas. Su efecto inhibitorio se ve facilitado porque las neuronas GnIH tienen contacto con las neuronas GnRH y estas presentan receptores para GnIH.

Si bien el fotoperiodo es la señal ambiental primaria que sincroniza el ciclo reproductivo anual de los pequeños rumiantes, las señales sociales en épocas específicas del año pueden regular la actividad sexual de estos. Se ha demostrado que la exposición repentina de hembras en anestro estacional a un macho sexualmente activo incrementa rápidamente la frecuencia de pulsos de LH. Posteriormente, 40-50 horas tras la primera exposición al macho, se produce la ovulación y la hembra presentará conducta estral. El efecto ejercido por los carneros sobre el sistema reproductivo de las ovejas se encuentra mediado por las feromonas presentes en la lana y la cera de lana de los carneros.

REPRODUCCIÓN EN LA HEMBRA

Ciclo estral y anestro estacional

Oveja

El ciclo estral de la oveja tiene una duración aproximada de 17 días (figura 71.3). Durante la **fase folicular** (proestro y estro), la concentración de P4 es basal como consecuencia de la lisis del cuerpo lúteo que indujo la PGF2α. Los folículos crecen y maduran hasta alcanzar el estado preovulatorio. La síntesis de estradiol por las células de la granulosa aumenta progresivamente, lo cual conlleva un incremento de esta hormona en la circulación periférica. Además, actúa de manera directa sobre las neuronas GnRH a nivel del núcleo ventromedial e induce el pico preovulatorio de GnRh/LH y, 24 horas después, la ovulación. En esta etapa fisiológica el estradiol ejerce un efecto de retroalimentación positivo. La **fase lútea** comprende metaestro y

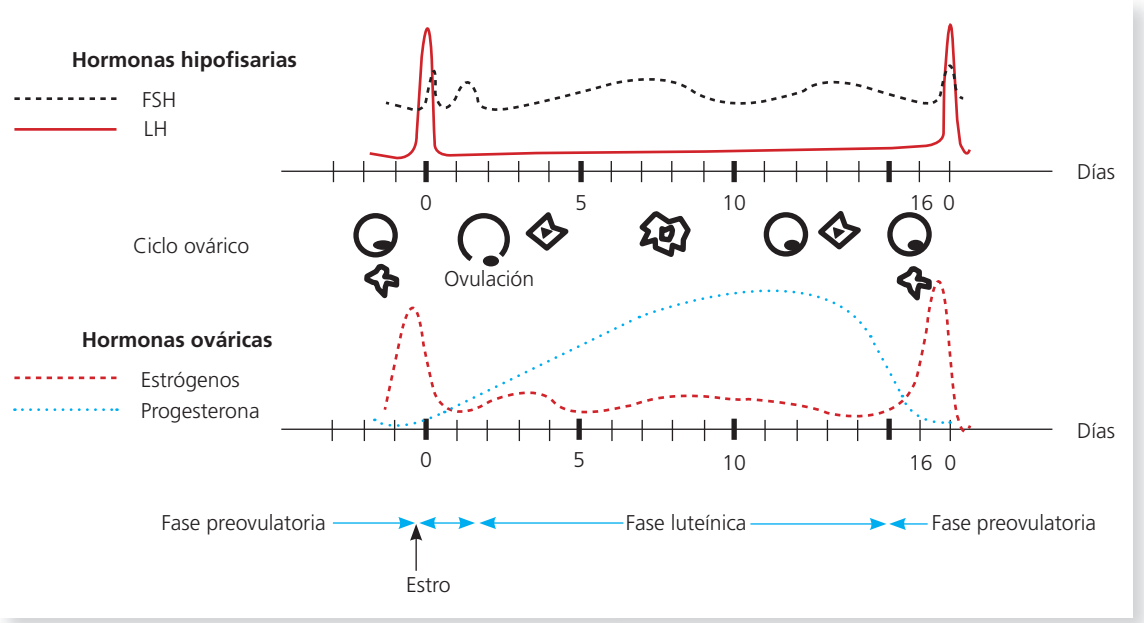


Figura 71.3 Evolución de las concentraciones hormonales a lo largo del ciclo sexual de la oveja.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

diestro. La concentración de progesterona, sintetizada y liberada a partir del cuerpo lúteo, alcanza valores de 1ng ml^{-1}. Actúa a nivel del área preóptica, donde activa las neuronas GABA e induce la síntesis de este neurotransmisor, el cual a su vez actúa en las neuronas productoras de GnRH inhibiendo la síntesis de esta hormona y, por lo tanto, de LH.

La manifestación de celo en la oveja es discreta y se detecta cuando hay un carnero cerca, ya que será la oveja en celo la que busque al macho e inicie el primer contacto. Hay que destacar que en el primer celo las manifestaciones son débiles e incompletas: la hembra no es atraída por el macho y no suele dejarse montar. En el segundo celo, ya se sienten atraídas por los machos cuando alguno de ellos se aproxima. El patrón sexual de la oveja es muy simple: busca al macho, se muestra pasiva, gira el cuello y permanece quieta. Hay una gran tendencia a permanecer junto al macho y a seguirlo mientras está en celo. Durante el estro aumentan los contactos entre hembras. Se huelen y lamen la vulva, se empujan, dan cabezazos, apoyan la barbilla sobre el raquis e intentan montar lateralmente. Si las hembras han estado separadas, generalmente orinan cuando están en celo y se ponen en contacto con un macho. En condiciones de granja, una hembra puede ser montada unas 4-6 veces durante el periodo de estro. Las corderas exhiben algún comportamiento de juego ligado a los machos en el primer mes de vida, pero el comportamiento sexual femenino no se observa hasta que comienza el ciclo estral.

Cabra

El ciclo estral en la cabra tiene una duración de 17 a 24 días. Al igual que en la oveja, se caracteriza por cuatro períodos: estro, metaestro, diestro y proestro. El estro o celo dura 12-48 horas (la duración media es de 36 horas). La ovulación ocurre de 12 a 36 horas tras el final del celo, aunque a veces se puede adelantar. Su duración depende, entre otros factores, de la edad, raza, zona y la frecuencia del contacto con los machos. El metaestro, fase que dura 2-3 días, comienza con el final del período de celo, se corresponde con el período en que la cabra ya no es receptiva al macho. El diestro, que dura 15-19 días, es una fase larga en la que no hay ninguna actividad sexual. El cuerpo lúteo se mantiene activo y produce progesterona hasta 14-16 días. Si la cabra no está preñada se producirá la luteolisis por la acción de la prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ secretada en el útero, con lo que se pone fin a esta fase. El proestro o la fase preparatoria dura 2-3 días y se produce el crecimiento de los folículos ováricos. En este periodo, algunas hembras pueden presentar secreciones vaginales; sin embargo, no son receptivas al macho.

Entre los signos que presentan las cabras en celo encontramos búsqueda del macho, inquietud, micción frecuente, incremento de los balidos, montan y se dejan montar por otras hembras, hinchazón, enrojecimiento y/o presencia de moco en la vulva y movimiento repetido de la cola. La descarga vaginal al inicio del estro es transparente o cristalina, pasando a tener una consistencia blanquecina y densa poco después de la ovulación.

El anestro estacional se caracteriza, tanto en la oveja como en la cabra, por la ausencia de ciclos estrales regulares, conducta de celo y ovulación. Ocurre durante los días largos, cuando la duración en la secreción de melatonina es menor. En esta etapa fisiológica, el estradiol, cuya concentración es basal, ejerce un efecto de retroalimentación negativa a nivel hipotalámico, actúa en el núcleo dopaminérgico, induciendo la síntesis y secreción de dopamina, la cual actúa sobre las neuronas productoras de GnRH, donde produce la inhibición de la frecuencia de síntesis y liberación de esta hormona, tal y como se ha comentado anteriormente.

Gestación

La gestación de ovejas y cabras dura un poco menos de cinco meses (149±10 días para ovejas y 150±5 días para cabras), por tanto, es una parte significativa del ciclo en la producción anual de estas especies (aproximadamente el 40 %). Entre los factores que modifican la duración de la gestación se encuentra la raza, aptitud del animal, el sexo del feto (machos alargan la gestación), época de nacimiento (primavera mayor duración) y el número de fetos (más de un feto acorta la gestación).

La vida prenatal puede dividirse en tres periodos principales: (i) **período de fecundación** del ovocito, el cual termina cuando el embrión se implanta; (ii) **período embrionario**, desde el día 12 hasta aproximadamente el día 34, en el que se produce un rápido crecimiento y diferenciación, con la formación inicial de los órganos principales, y (iii) **período fetal**, caracterizado por crecimiento y cambios en el feto. El crecimiento del feto puede caracterizarse como un crecimiento relativo, más rápido en las primeras etapas de la gestación, y un crecimiento absoluto, máximo a finales de gestación. La tasa de crecimiento del feto depende principalmente de la alimentación suministrada y la capacidad del feto para usar la alimentación, aunque la genética y el medio ambiente hormonal son otros de los factores implicados.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

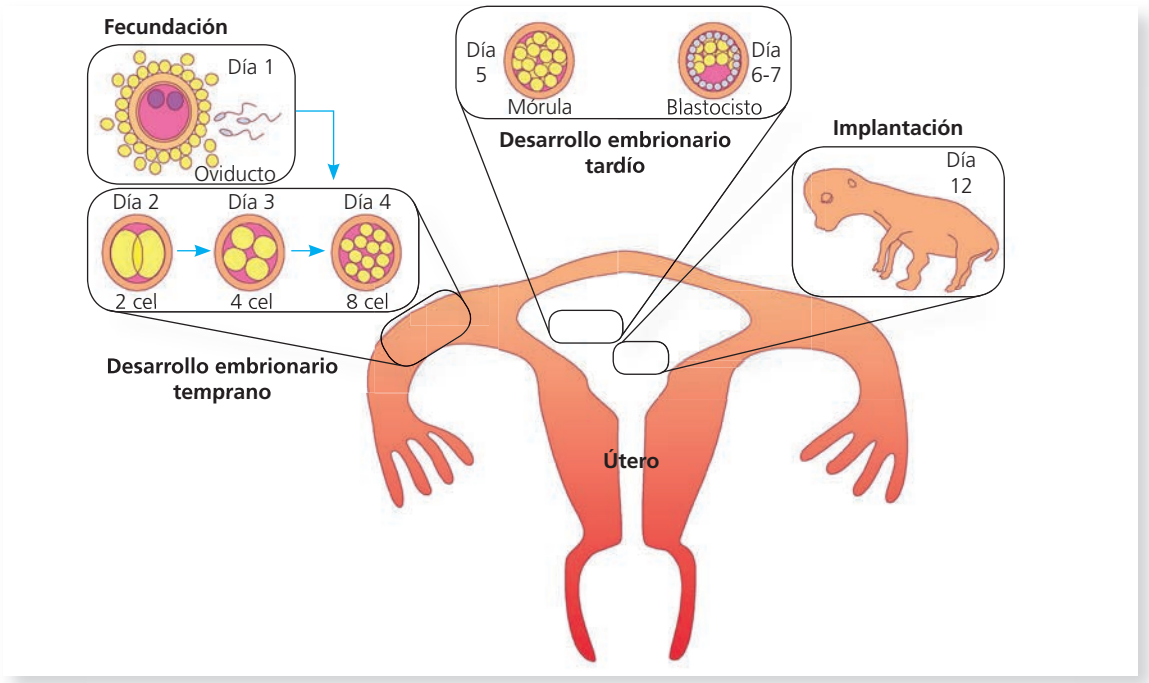


Figura 71.4 Esquema del desarrollo y tránsito del embrión en el tracto genital de la hembra.

Para que el embrión pueda implantarse en el útero, el ovocito fecundado tiene que desarrollar a mórula, luego a blastocisto, salir de la zona pelúcida, informar de su presencia a la madre y formar las membranas extraembrionarias. Los embriones en etapa de mórula entran en el útero a los 4-6 días postcubrición, a continuación formarán el blastocisto con la masa celular interna y una cavidad central o blastocele rodeada de una monocapa celular denominada trofoectodermo (figura 71.4). Después de la eclosión de la zona pelúcida, sobre los 12 días, los blastocistos comienzan a elongarse e implantarse. En este momento se produce el reconocimiento maternal, el cual está mediado por el interferón τ secretado por el embrión. El interferón τ actúa sobre el endometrio, para inhibir el desarrollo del mecanismo luteolítico por inhibición del gen que participa en la transcripción para receptores de estrógenos en el epitelio glandular del útero y, por consiguiente, la inducción de receptores de oxitocina y de la producción de pulsos luteolíticos de prostaglandina F2α.

A medida que se desarrolla el embrión, se forma la placenta. Una característica de la placenta de rumiantes es la población de células binucleadas del corión; estas aparecen sobre el día 16 de gestación y presentan dos funciones. Por un lado, formarán un sincitio híbrido entre la oveja gestante y su feto, lo cual es importante para que se produzca una implantación adecuada y el posterior crecimiento de los cotiledones y placentomos y, por otro lado, participarán en la síntesis y secreción de esteroides (progesterona), prostaglandinas (prostaglandina I_2, prostaglandina E_2), hormonas proteicas (lactógeno placentario) y otras proteínas de función aún desconocida.

Varias de las hormonas que participan en el mantenimiento de la gestación muestran fluctuaciones a lo largo de este periodo. Las principales hormonas implicadas son la progesterona, sulfato de estrona, proteína B específica de la gestación, glucoproteínas asociadas a la gestación, prolactina, lactógeno placentario, prostaglandinas y relaxina. De acuerdo con los últimos hallazgos, la grelina y la leptina (hormonas relacionadas con el balance energético en hembras gestantes) también están involucradas en el crecimiento y/o función de la unidad materno-fetal. Cabe destacar que la producción de progesterona por el cuerpo lúteo en la oveja es hasta el día 50-60, mientras que en la cabra es durante toda la gestación. El perfil hormonal de la oveja durante la gestación se muestra en la figura 71.5.

Diagnóstico de gestación

El diagnóstico precoz y preciso de la gestación es importante si se quiere hacer un manejo adecuado del ganado. Es evidente que el resultado del diagnóstico de gestación solamente podría ser uno de los siguientes: (i) la hembra

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

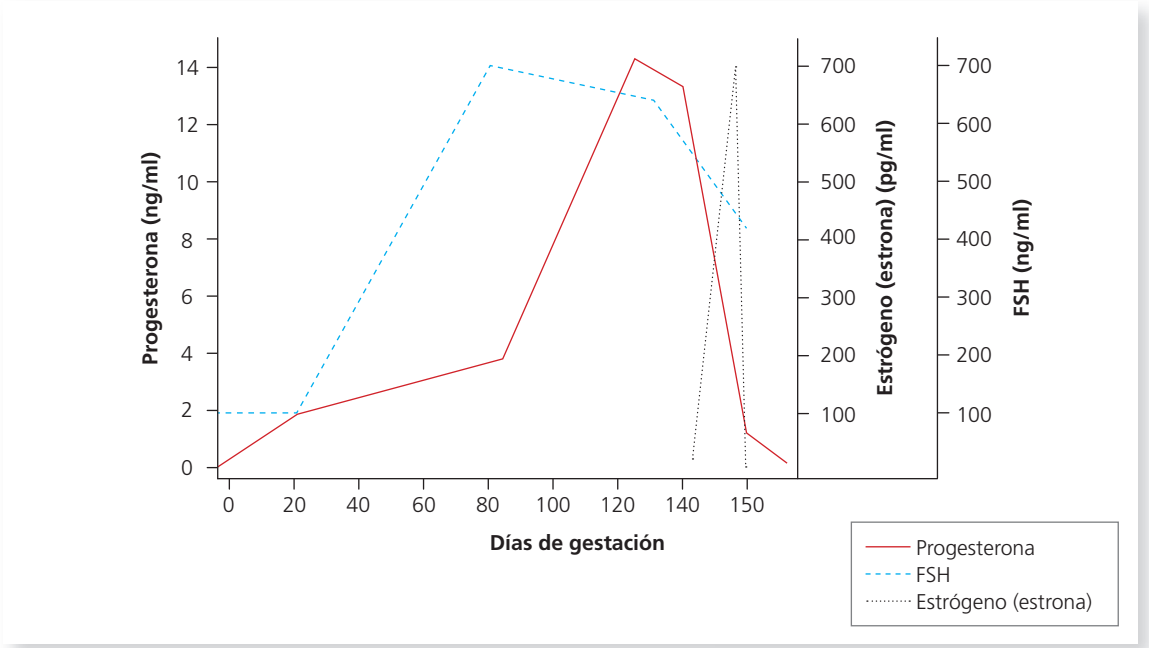


Figura 71.5 Niveles plasmáticos durante la gestación de progesterona, estrógenos y FSH en la oveja.

está preñada, (ii) la hembra no está preñada y (iii) los resultados no proporcionan un diagnóstico preciso y, por lo tanto, la hembra necesita ser re-examinada. Posteriormente al diagnóstico de la gestación, el rebaño puede ser agrupado y manejado según la etapa de gestación en la que se encuentren los animales o en función incluso del número de fetos.

Hay varios procedimientos que pueden utilizarse para determinar si la hembra está preñada (tabla 71.1). Posiblemente, la tasa de no retorno al celo sea la técnica más simple y barata que cualquiera puede aprender. Todo lo que se requiere es tiempo, ya que se deberá revisar cada 21 días a las ovejas y cada 17 a las cabras, partiendo de la fecha en la que se observó el último celo. La observación de los signos externos (tamaño de las ubres o del abdomen) de la hembra, también puede indicar si está preñada o no. Otros métodos como la palpación transabdominal o el examen ecográfico nos pueden informar del estado del animal. En cualquier caso, el método de elección debe satisfacer el mayor número de los siguientes criterios: sensibilidad, especificidad, precisión, velocidad, seguridad y bajo costo.

Examen ultrasonográfico

El método para el diagnóstico de gestación que cumple con la mayor parte de criterios mencionados anteriormente es la ultrasonografia en tiempo real. Presenta la ventaja, a pesar de la exigencia de un equipo costoso, que el operador puede diagnosticar viabilidad, crecimiento, tamaño, número, edad y sexo del feto, así como el desarrollo de la placenta. Hay dos métodos diferentes para el examen ecográfico en las ovejas preñadas: ecografía transcutánea y transrectal. La elección de uno de ellos dependerá de la etapa de gestación, la sonda de ultrasonido disponible, las condiciones de trabajo y, finalmente, la experiencia del operario.

La imagen ecográfica característica de la gestación son múltiples secciones anecoicas del útero, presencia de fluido anecoico y/o placentomos en forma de "C" u "O", así como la presencia de embriones o fetos que muestren los latidos del corazón. Utilizando el examen transrectal, las vesículas embrionarias pueden identificarse entre los días 12-20 después de la cubrición, mientras el embrión puede ser reconocido entre los días 16-25 días después de la monta. Los placentomos y el amnios pueden ser vistos sobre el día 25 de gestación. Si se utiliza el examen transabdominal, la gestación puede ser diagnosticada entre los días 17-30. Entre el día 35 y 70, ambos métodos parecen ser igualmente precisos. Teniendo en cuenta los casos de muertes embrionarias que ocurren en las fases tempranas de gestación, un diagnóstico preciso se puede realizar a partir del día 40-50 con una fiabilidad del 95-99 %.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 71.1 Métodos disponibles para el diagnóstico de la gestación en ovejas.

Método	Período recomendado para diagnóstico de gestación
Medición en sangre del factor de gestación temprano	día 1
Medición en sangre o leche de progesterona	días 15-19
Medición en sangre de glicoproteína asociada gestación ovina	día 18
Observación de ovejas con signos de celo	días16-18
Laparoscopia	días 17-28
Medición en sangre de la proteína B específica de gestación	> día 18
Ecografía transrectal	días 25-30
Medición en sangre de sulfato de estrona	> día 28 (mejor 40-50)
Ecografía transcutánea – Para el diagnóstico de gestación – Para el diagnóstico del número de fetos	 > día 35 días 45-100
Palpación rectal-abdominal	días 49-109
Palpación de la arteria vaginal	> día 60
Rayos X	> días 65-70
Desarrollo de la ubre	> día110
Aumento abdominal	> día130

Parto

Algunos de los signos que se observan cuando el momento del parto está próximo son el aumento del tamaño de la ubre (comienza a llenarse de leche) y la relajación de los ligamentos de la pelvis (dos semanas previas al parto). Las hembras comenzarán a mostrar signos de nerviosismo, patean el suelo, se alejan de los demás animales e incluso disminuyen la ingesta. Las cabras pueden expulsar una secreción mucosa delgada a través de la vulva que se irá haciendo más gruesa gradualmente conforme el parto se aproxima. Las últimas 12 horas previas al parto, los animales balan continuamente y la cola de las cabras suele estar elevada.

En un parto normal, por lo general, el tiempo de dilatación del cérvix suele ser de 4 horas y en la siguiente hora es cuando suele nacer el cabritillo. Los animales pueden parir de pie o tumbados. El animal nace con las patas delanteras primero y con la cabeza apoyada entre las rodillas. La placenta deberá ser expulsada antes de 18 horas tras el parto.

La regulación endocrina del parto en ovejas y cabras no se aleja mucho de la de otros mamíferos domésticos. Básicamente, el parto se inicia por un fuerte aumento en la tasa de secreción de cortisol de las adrenales del feto. El incremento de dicha secreción es debido, en parte, a la mayor respuesta a corticotropina (ACTH) y, en parte, al incremento en la concentración de corticotropina fetal. El cortisol actúa sobre enzimas de la placenta para la biosíntesis de estrógenos a partir de progesterona. Por tanto, la secreción de estrógenos de la placenta incrementa a la vez que disminuye la de progesterona. Estos cambios en el ratio estrógenos/progesterona y, particularmente, el pico de estrógenos, estimulan la liberación de $PGF_{2\alpha}$ de la placenta materna y en menor medida del miometrio. La $PGF_{2\alpha}$ mejora la respuesta del miometrio a la oxitocina y, tras un periodo latente, estimula las contracciones. El inicio del parto está normalmente asociado con un reblandecimiento del cérvix, que junto con las contracciones uterinas hace que se produzca el parto.

Inducción y sincronización del parto

La sincronización de partos en los rebaños es beneficiosa para optimizar la producción de ganado, así como para la realización de un correcto manejo de ovejas peri-parturientas y corderos recién nacidos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El procedimiento no se aplica de forma rutinaria en los rebaños de ovejas, solo en aquellos casos donde se ha planeado con antelación y con un estudio previo costo/beneficio. En general, la inducción del parto se puede realizar fácilmente cuando la fecha de apareamiento de las ovejas sea conocida y dentro de un margen de tres días, de lo contrario se produciría el nacimiento prematuro de los corderos. En la práctica, el parto puede inducirse mediante la administración de corticosteroides, estrógenos o prostaglandinas. Los corticosteroides sintéticos se pueden administrar en el día 137 de una gestación de 144 a 149 días. Sin embargo, puede ser mejor su administración después del día 142, con el fin de garantizar una mayor probabilidad de viabilidad del recién nacido. Tras 30-75 horas después del inicio del tratamiento se producirá el parto. En cuanto al uso de estrógenos, se pueden administrar 5 días antes de la fecha prevista de parto, el cual ocurrirá de 30 a 45 horas. El uso de prostaglandinas, solas o en combinación con dexametasona, ha dado malos resultados.

Puerperio

En la oveja, la primera ovulación después del parto no suele ir acompañada de estro y puede aparecer a los 20 días postparto. La emisión de los loquios dura aproximadamente 10 días y el útero recupera su tamaño sobre los 27 días tras el parto.

La reanudación de la actividad cíclica en ovejas y cabras se ve afectada por factores como la estación reproductiva (se adelanta si el parto es en días cortos), la lactación, el estado de nutrición o la temperatura ambiente.

Lactación

En el momento del nacimiento del animal, la mama está representada por escasos y rudimentarios conductos próximos a los pezones, que se van desarrollando lentamente hasta el inicio de la pubertad. En ese instante tiene lugar un crecimiento y ramificación de dichos conductos, que sustituyen el tejido adiposo mamario, originándose el tejido glandular (figura 71.6). Es al final de la gestación e inicio de la lactación cuando ocurre la diferenciación completa del epitelio alveolar. Al final de la lactación, el epitelio alveolar sufre apoptosis y la glándula mamaria inicia un proceso de involución y reestructuración.

En la fase de amamantamiento o de ordeño, las células mioepiteliales que rodean los alveolos mamarios de la ubre reciben un estímulo del sistema nervioso para liberar la leche hacia los conductos y la cisterna, permitiendo su consiguiente extracción. Todo el proceso de secreción de leche sigue una

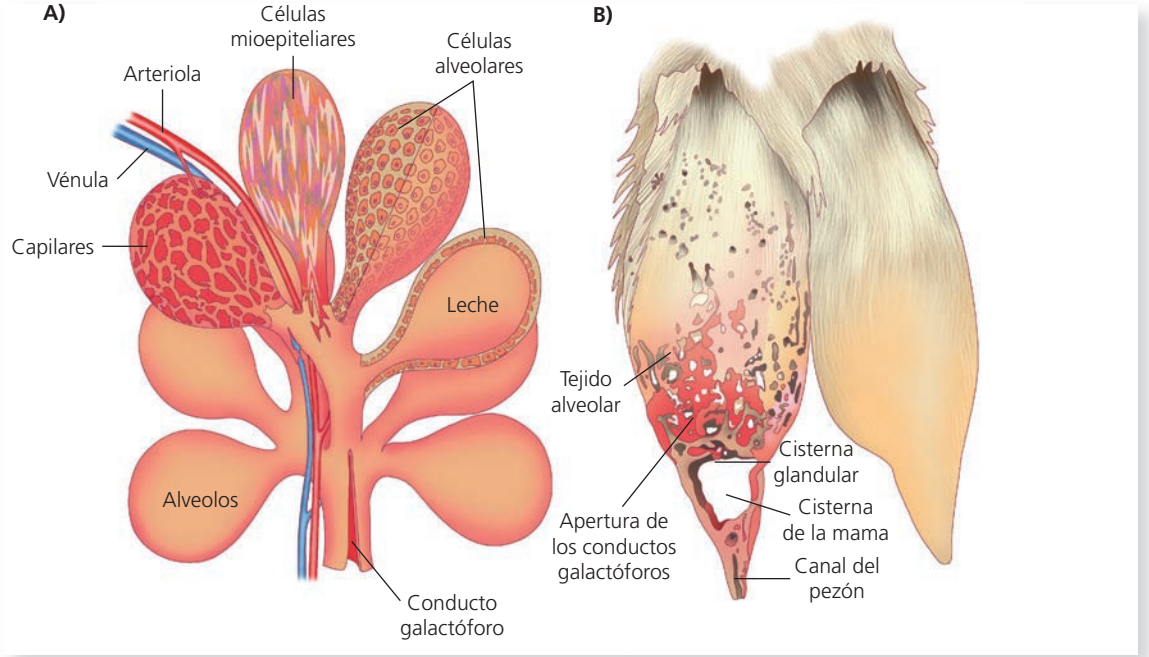


Figura 71.6 **A)** Esquema de un grupo de alveolos de la glándula mamaria de una cabra. **B)** Representación de la ubre de una cabra en la que la sección de la glándula mamaria izquierda muestra los densos tejidos alveolares, la cisterna glandular con los grandes conductos galactóforos desembocando en ella.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

evolución que va desde un máximo de producción al inicio de la lactación, seguido de una disminución y del cese de producción, tras la involución del cuerpo y tejidos secretores de la mama, llegando a una situación parecida al estado de pubertad del animal.

El amamantamiento de los corderos o el ordeño induce, vía reflejo neuro-endocrino, la liberación de las hormonas: oxitocina, prolactina y adrenocorticotrófica (ACTH). Sin embargo, solamente la oxitocina posee un papel relevante en la eyección de la leche, vaciado de la ubre y mantenimiento de la lactación. El estímulo nervioso que recibe la oveja, proveniente del cordero, del ordeñador o de la máquina, alcanza la médula espinal y a través de ella llega al hipotálamo, responsable de la síntesis de la oxitocina. Esta se almacena en la hipófisis y será liberada tras la llegada del estímulo correspondiente, pasando al torrente sanguíneo y a la glándula mamaria. La oxitocina estimula la región alveolar por vía sanguínea y provoca la contracción de las células mioepiteliales que se encuentran rodeando los alveolos. Estos se contraen, cegando el lumen alveolar, y producen la evacuación de la leche a la cisterna, que así es extraída por el cordero o mediante el ordeño. La vida media de la oxitocina en la sangre no es superior a los 5 minutos.

El almacenamiento de la leche en la glándula mamaria se explica mediante un modelo de dos compartimentos anatómicos: leche alveolar, almacenada en el tejido alveolar o glandular, y leche cisternal, almacenada en los conductos y en las cisternas de la glándula y del pezón.

La determinación de una adecuada frecuencia de ordeño y del intervalo entre ordeños tiene especial importancia en la optimización de la producción de leche en los rumiantes lecheros. Ahora bien, hay que tener en cuenta que la variación de la frecuencia de ordeño puede modificar tanto la producción como la composición de la leche. El incremento de la frecuencia de vaciado de la ubre aumenta la producción de leche en el ovino y el caprino, estando correlacionados positivamente entre sí. Por tanto, frecuencias de 3 o más ordeños diarios estimulan más la producción de leche que las frecuencias de 2 ordeños al día. Dicho aumento puede oscilar entre el 8 y el 47 %.

La duración media de la lactación en cabras es de unos 240 días, siendo la máxima producción entre la quinta y la octava semana. Aproximadamente, la cantidad de leche que produce una cabra de 50 kg de peso durante ese tiempo se estima que es de 514 kg. Sin embargo, esta cifra se ve modificada en función de varios factores, como número de lactación (mayor a partir de la tercera), estadio de lactación (máxima en el segundo mes de lactación), factores hereditarios, estado sanitario, alimentación y, como se ha mencionado anteriormente, la frecuencia de ordeño.

REPRODUCCIÓN EN EL MACHO

Un buen manejo a nivel reproductivo del morueco y macho cabrío es fundamental para asegurar el éxito productivo en cualquier rebaño. Al igual que ocurre en las hembras, la actividad sexual y la eficiencia reproductiva de los moruecos y machos cabríos están sujetas a influencias estacionales. En las zonas de clima templado, las variaciones estacionales del fotoperiodo y otros cambios ambientales afectan a la actividad reproductora de los machos, al tamaño testicular, al equilibrio endocrinológico de las gónadas, a la cantidad y la calidad del semen y al comportamiento sexual.

Temporada de actividad sexual

En el carnero y macho cabrío las variaciones estacionales de la actividad reproductiva no son tan marcadas como en las hembras, ya que la producción espermática se mantiene a lo largo del año. No obstante, depende de la raza y del lugar donde se encuentren los animales.

Al igual que la hembra, los machos captan los cambios en el fotoperiodo a través de la retina, donde la señal fotónica se transforma en señal nerviosa y, después de distintas sinapsis, llega a la glándula pineal, donde la señal nerviosa es transformada en una señal hormonal al inducir la síntesis de melatonina. Por tanto, el sistema de lectura de las horas de luz se expresa como cambios en la secreción de esta hormona, encontrándose los niveles más altos durante el periodo de oscuridad. Esta hormona determinará la modificación de los pulsos de la GnRH y, por lo tanto, de las hormonas que regulan la reproducción. No obstante, la melatonina no genera el ciclo testicular estacional, sino que su función es sincronizar el ritmo endógeno de los distintos individuos para ajustarlo a un periodo de 12 meses.

En el macho, el fotoperiodo regula los pulsos de la GnRH y la LH, la secreción de la FSH, la respuesta de la adenohipofisis a la GnRH y la respuesta testicular de las células de Leydig a la LH. Por lo tanto, es responsable del volumen testicular y la secreción de testosterona. A nivel testicular se producen cambios que explican las variaciones en el volumen de los testículos, como el tamaño de los túbulos seminíferos y la actividad de las células de Sertoli.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Aunque el fotoperiodo es la señal más importante que regula la estacionalidad reproductiva en moruecos y machos cabríos, las características raciales también se encuentran involucradas en los ciclos testiculares. Las razas mediterráneas o tropicales son las que muestran los menores cambios a lo largo del año y las razas originarias de latitudes más alejadas del ecuador, las que presentan los mayores.

Otros factores como la temperatura, alimentación, enfermedades o estrés también pueden modificar la función hipofisaria. El ambiente social también está implicado; así por ejemplo, la introducción de una oveja en celo estimula la secreción de LH en moruecos, presumiblemente vía estímulos olfatorios o visuales. Como la libido depende también de la producción de andrógenos, esta característica del comportamiento variará con la estación.

Comportamiento sexual

Los machos cabríos y moruecos son reproductores estacionales que muestran una libido alta durante los días cortos. Requieren un umbral en la concentración de testosterona para adquirir y manifestar la conducta sexual. Las hormonas androgénicas requieren cierto nivel para el desarrollo y expresión normal de la conducta sexual del macho. Fuera de la zona tropical, las variaciones en la actividad sexual durante el año son notorias, siendo tanto las concentraciones de FSH y LH, como la actividad sexual, menores durante la primavera e inicio del verano, cuando la duración del día se incrementa. Otra de las hormonas importantes en el comportamiento sexual de los machos es la melatonina, factor clave entre el fotoperiodo y la reproducción, ya que la producción de esta hormona aumenta durante las noches largas, favoreciendo la secreción de GnRH y disminuyendo la secreción de prolactina. Es importante considerar que una de las funciones principales de la prolactina en el macho es la de estimular la síntesis de testosterona en las células de Leydig, lo que podría explicar, al menos en parte, la modulación en la intensidad de la expresión de la conducta sexual del macho particularmente al reinicio de la estación reproductiva.

Por otra parte, la monta y la intromisión del pene también están asociadas con la elevación en las concentraciones de prolactina y otras hormonas como el cortisol. Mientras que los aspectos del cortejo están más relacionados con la elevación de la concentración de LH y testosterona.

El macho dedica mucho tiempo buscando hembras en celo (figura 71.7). Se acerca a ellas con el cuello extendido y la cabeza en horizontal, huele la región urogenital y, como respuesta, la hembra orina. El macho eleva el labio superior (reflejo *Flehmen*) para oler, ya que pueden discriminar la orina de una hembra en celo de otra que no lo está (son capaces de determinar si una hembra está en celo por la orina). Si la hembra no está en celo, el macho se retira. Si está en celo, la hembra adopta una postura pasiva, gira su cabeza sobre el flanco y mira al macho, que continúa el cortejo: el macho se roza con la hembra, toca el flanco y la espalda con las extremidades anteriores, extiende el cuello, adelanta los labios, mordisquea la lana y emite vocalizaciones. Los sentidos, especialmente la vista y el olfato, juegan un papel importante en el comportamiento sexual.

Tras la monta y eyaculación, el macho desmonta y permanece junto a la hembra durante un periodo de falta de interés sexual conocido como refractario o de latencia; transcurrido este, el macho reinicia su comportamiento de cortejo con la misma hembra o busca una nueva hembra con quien interactuar sexualmente. Este periodo varía en duración y puede llevar desde algunos minutos hasta más de una hora.

Monta, cópula y eyaculación

En libertad, el comportamiento de monta presenta un patrón diurno de cubriciones, con un pico al principio de la mañana y al final de la

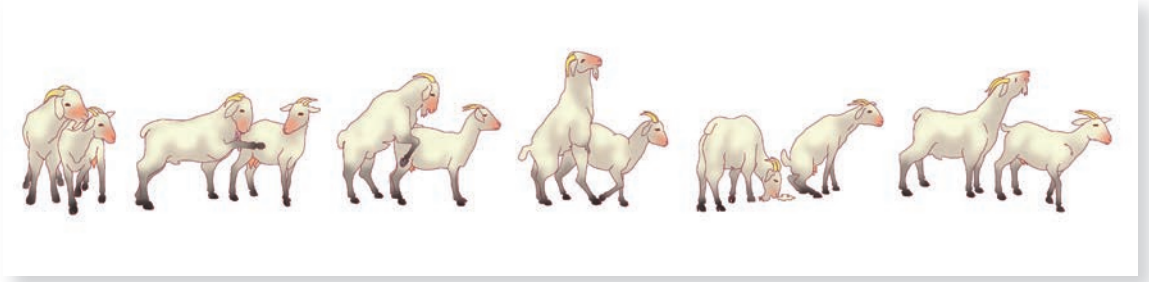


Figura 71.7 Comportamiento del macho cabrío durante el cortejo y apareamiento.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tarde. Ello puede ser debido a que esos periodos son de máxima actividad en pastoreo e interacciones sociales. La actividad sexual es menor en la noche. El número de cubriciones por día varía enormemente, por ejemplo, se ha visto que en la raza merina se encuentra entre 8 a 38. Sobre este comportamiento inciden numerosos factores: extensión y orografía del terreno, número de hembras en celo, temperatura, alimentación, edad, interacciones sociales, etc.

Tras la monta, cuando el glande entra en contacto con la mucosa vaginal, se produce una contracción pélvica vigorosa acompañada de un movimiento de propulsión de las patas traseras. Además, en el momento de la cópula, se produce un aumento en la concentración de oxitocina, hormona que entre otras cosas está relacionada con las contracciones del epidídimo durante la eyaculación.

Características del eyaculado

El eyaculado es un líquido compuesto por plasma seminal y espermatozoides. El color generalmente es blanco cremoso en el carnero y puede tener una tonalidad amarillenta en el macho cabrío (por el contenido en riboflavina procedente de las glándulas vesicales). El volumen es relativamente bajo si se compara con otras especies, aunque con alta concentración en espermatozoides. Volumen y concentración varían dependiendo del individuo, edad, condiciones climáticas, estado nutricional o la frecuencia de las eyaculaciones.

Manejo durante la cubrición

El éxito durante el periodo de cubriciones se basa en disponer de un número adecuado de machos reproductivamente activos y una buena monitorización para la identificación de cualquier problema.

La ratio macho:hembra durante el periodo reproductivo varía en función del número de animales, edad, estado nutricional, gestión de las montas, época del año, el terreno y la disponibilidad de alimento. La relación de un macho por 30-50 hembras es bastante habitual tanto para ovino como caprino. No obstante, si los animales ya son adultos y experimentados, esta relación se puede modificar incrementado el número de hembras sin perjuicio en el rendimiento. Sin embargo, cuando el ciclo estral es controlado por progestágenos se recomiendan ratios menores del 1:10.

Factores relacionados con las hembras también pueden influir en las relaciones de apareamiento. Ovejas más jóvenes (menos de 2,5 años de edad) tienden a tener un mejor comportamiento reproductivo cuando hay menos hembras por macho.

Otras consideraciones a tener en cuenta durante la época de apareamiento son el estado nutricional, la gestión de las cubriciones, época del año, la orografía y la disponibilidad de alimentos. La desnutrición de los carneros resulta en una reducción en el tamaño testicular y menor producción de espermatozoides por gramo de testículo.

Normalmente moruecos o machos cabríos se rotan entre grupos de hembras para reducir el impacto que pudiese tener un macho de mala calidad en el rendimiento reproductivo.

Evaluación de moruecos y machos cabríos antes de la estación reproductiva

El manejo adecuado y planificado de los machos antes de la estación reproductiva es necesario con el fin de optimizar la eficiencia reproductiva de los animales y, por tanto, mejorar las posibilidades de conseguir unos mayores porcentajes de prolificidad.

La espermatogénesis en estas especies aproximadamente dura unos 50 días. Por lo tanto, la evaluación de los machos se deberá hacer 6-8 semanas antes del inicio de la temporada de cubriciones. Los parámetros rutinariamente evaluados incluyen: estado de salud general, condición corporal y examen genital. Dentro del examen genital se realizan los siguientes estudios: evaluación de la circunferencia escrotal, tono y lesiones testiculares, análisis seminal y pruebas de apareamiento.

Tabla 71.2 Parámetros seminales en morueco y macho cabrío adulto.

	Morueco	Macho cabrío
Volumen (ml)	1 (0,8-1,2)	0,8 (0,5-1,0)
Concentración (millones espermatozoides/ml)	2000-6000	1500-5000
Espermatozoides morfológicamente normales (%)	90 (80-95)	90 (75-95)
Motilidad espermática (%)	75 (60-80)	80 (70-90)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La circunferencia escrotal es un parámetro ampliamente utilizado para evaluar a los machos antes de la estación reproductiva. En carneros se ha determinado la correlación entre la circunferencia escrotal y peso testicular con el número de espermatozoides en los testículos y el número de espermatozoides en el epidídimo. El aumento de la circunferencia escrotal también está asociado con un aumento de volumen de la eyaculación y con la motilidad espermática.

Un animal para reproducción debe presentar unos testículos firmes. Testículos con una textura blanda se presentan en animales con defecto congénito, lesión, edad avanzada, ambientes muy calurosos, desnutrición… y producirán semen de baja calidad. Por otro lado, las lesiones de los epidídimos son relativamente comunes en los carneros y, por lo general, debido a anomalías congénitas o infecciones bacterianas.

Algunos veterinarios incluyen rutinariamente la evaluación del semen como parte del examen previo a la época de cubrición, otros solamente lo hacen cuando hay una indicación clara para ello, como es el caso de que presente un historial de mal rendimiento reproductivo o que presente anomalías en el examen clínico.

TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Inseminación artificial

La inseminación artificial ha permitido un mayor rendimiento en la mejora y difusión de la genética, un mejor control de la reproducción y de enfermedades de transmisión sexual, así como la conservación de razas en peligro de extinción. Además, ofrece beneficios para los ganaderos, ya que aprovecha las ventajas que ofrecen las técnicas de sincronización del estro.

Métodos de inseminación

El método de inseminación a utilizar se basará en la procedencia del semen (fresco o refrigerado) y en el método de sincronización del celo. Con semen fresco, se puede realizar inseminación vaginal o cervical obteniéndose tasas de gestación aceptables. Sin embargo, con semen congelado solo se consiguen estas tasas si las técnicas que se utilizan son inseminación laparoscópica o intrauterina. Técnicamente, la inseminación artificial en el ganado caprino es muy similar a la que se realiza en ovejas, no obstante, la inseminación intrauterina a través del cuello del útero es mucho más fácil en cabras.

La inseminación vaginal es muy rápida y fácil para llevar a cabo bajo condiciones de campo, aunque la tasa de gestación obtenida se encuentra sobre el 30-50 % y aún es más baja si se utiliza semen congelado (5-15 %). El momento adecuado para realizar este tipo de inseminación es antes de la ovulación; es decir, 12-18 horas después de la aparición del estro. El volumen de semen y número de espermatozoides recomendados es de 0,2 ml y 400×10^6 espermatozoides, respectivamente.

La inseminación cervical es la opción preferida tanto en ovejas como en cabras, y se puede utilizar semen fresco o refrigerado. La tasa de gestación que se obtiene oscila entre 40-80 %. Este tipo de inseminación se utiliza cuando se hace un control hormonal del estro, de manera que la inseminación se realiza 55 horas después de la retirada de los dispositivos vaginales de progesterona o bien 15-17 horas tras la aparición del celo. El volumen y número de espermatozoides para inseminar es de 0,2 ml y 200×10^6, respectivamente.

Finalmente, la inseminación intrauterina laparoscópica en ovejas es, sin duda, la que ha presentado el desarrollo más significativo en los últimos años. Las tasas de gestación son más altas (60-80 %) que para la inseminación intracervical con semen congelado y similar a la obtenida con monta natural después de la sincronización del celo. Sin embargo, entre las desventajas que presenta se encuentra la necesidad de disponer de un equipo laparoscópico sofisticado y personal cualificado. El momento para inseminar con esta técnica es entre 60 y 65 horas después de la retirada de los implantes de progesterona. El volumen y número de espermatozoides para inseminar es de 0,05 ml y 20×10^6, respectivamente. La inseminación intrauterina también se puede realizar vía transcervical, aunque el proceso de manipulación del catéter a través del cuello uterino se ha relacionado con la reducción en la tasa de gestación y número de partos. Se ha sugerido que el trauma cervical y/o la estimulación cervical/vaginal causada por el cateterismo pueden activar vías que interrumpan la gestación en sus primeras etapas. El volumen y el número de espermatozoides requeridos para inseminar son 0,5 ml y 200×10^6 espermatozoides, respectivamente.

Transferencia de embriones

Otra técnica de reproducción que puede ser utilizada después de la aparición del celo es la trans-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ferencia de embriones. En esta técnica, la cabra u oveja es sincronizada primero y más tarde se administra un tratamiento hormonal para inducir una superovulación. Posteriormente, la hembra será cubierta por el macho o bien será inseminada artificialmente. En el momento oportuno, se recogerán los embriones para ser transferidos a las receptoras, las cuales se encontrarán sincronizadas en el mismo día que la oveja o cabra donante. Las ventajas de esta tecnología incluyen un incremento de la mejora genética, proporciona una fuente de ingresos al productor que posee animales de características superiores al vender una alta población de embriones, los embriones congelados de animales de alto valor pueden ser enviados a otras granjas para mejorar la genética de los rebaños y reduce la propagación de enfermedades venéreas del macho a la hembra. Las desventajas de la transferencia embrionaria son: el elevado costo, la respuesta a los tratamientos hormonales puede ser errática y se requiere un técnico especializado para realizar este procedimiento. No obstante, en pequeños rumiantes la transferencia embrionaria no está muy difundida, excepto para la introducción de nuevas razas o líneas en un rebaño si no se pudiese hacer el transporte internacional de los animales o bien con fines de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Abecia, J.A.; Forcada, F. y González-Bulnes, A. "Hormonal control of reproduction in small ruminants". *Anim. Reprod. Sci*. 2012; 130:173-179.
- Cole, H.H. y Cupps, P.T. *Reproducción de los animales domésticos*. 1984. Acribia, Zaragoza.
- Cseh, S.; Faigl, V. y Amiridis, G.S. "Semen processing and artificial insemination in health management of small ruminants". *Anim. Reprod. Sci*. 2012; 130:187-192.
- Fthenakis, G.C.; Arsenos, G.; Brozos, C.; Fragkou, I.A.; Giadinis, N.D.; Giannenas, I.; Mavrogianni, V.S.; Papadopoulos, E. y Valasi, I. "Healthmanagement of ewesduringpregnancy". *Anim. Reprod. Sci.* 2012; 130:198-212.
- Garcia Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria*. 1995. Interamericana. McGraw-Hill.
- Giménez, D. "Reproductive Management of Goats and Sheep". *Alabama. Cooperative Extension System.* Bulletin ANR-1316. 2007.
- Orihuela Trujillo, A. "La conducta sexual del carnero. Revisión". *Rev. Mex. Cienc. Pecu*. 2014; 5(1): 49-89.
- Ridler, A.L.; Smith, S.L. y West, D.M. "Ram and buck management". *Anim. Reprod. Sci*. 2012; 130:180-183.
- Valasia, I.; Chadiob, S.; Fthenakisa, G.C. y Amiridisa, G.S. "Management of pre-pubertal small ruminants: Physiological basis and clinical approach". *Anim Reprod Sci*. 2012; 130:126-134.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 72

Reproducción en porcinos

Salvador Ruiz López

Contenidos:

- **Reproducción en la hembra: pubertad y madurez sexual, ciclo estral, cubrición, fecundación, gestación, parto y lactación.**
- **Reproducción en el verraco: pubertad, producción espermática, fertilidad y comportamiento en la monta.**
- **Biotecnología de la reproducción porcina: inseminación artificial, semen congelado, semen sexado, producción *in vitro* de embriones, crioconservación de embriones, transferencia de embriones y producción de cerdos transgénicos.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

A nivel mundial, la UE-28 es el segundo productor de carne de porcino después de China. España, con un total de 86.501 explotaciones (según datos REGA, 01/01/2018), 2.454.332 de cerdas reproductoras y un censo total de 29.971.357 cerdos (fuente MAGRAMA, datos actualizados a 01/11/2017), es la cuarta potencia productora de cerdo en el mundo, después de China, Estados Unidos y Alemania, y por delante de países con una enorme tradición ganadera en este sector como son Francia, Dinamarca, Holanda y Polonia. La producción final porcina en España se estima próxima a los 7.000 millones de euros y supone un récord para un sector cuya facturación representa el 36,8 y el 14,4 % de la producción final ganadera y agraria, respectivamente.

Aunque las técnicas de producción varían de un país a otro, los porcinocultores de la UE afrontan un mismo desafío para mantener el nivel de competitividad; en el avance hacia ese objetivo son conscientes de la gran importancia que tiene el adecuado conocimiento de la fisiología de la reproducción porcina y la incorporación y desarrollo de nuevas tecnologías para incrementar y mejorar la eficacia reproductiva y, por ende, la producción porcina.

En este contexto, vamos a intentar conocer en mayor profundidad los aspectos particulares que presenta la reproducción del ganado porcino, tanto en la hembra (pubertad, madurez sexual, ciclo estral, cubrición, fecundación, gestación, parto, lactación y puerperio) como en el macho (pubertad, producción espermática, fertilidad y comportamiento en la monta). También haremos algunas consideraciones sobre varias técnicas de control de la actividad reproductiva en el ganado porcino (inducción de la pubertad, sincronización del ciclo estral, inducción del parto, diagnóstico de gestación, etc.), así como una breve revisión de las biotecnologías que se vienen implementado en las granjas o se encuentran en fase de investigación y desarrollo en el campo de la reproducción porcina (inseminación artificial, sexado de semen, crioconservación de semen, producción *in vitro* de embriones, etc.).

REPRODUCCIÓN EN LA HEMBRA

Pubertad y madurez sexual

La pubertad puede definirse como aquella etapa fisiológica en la que la ovulación y el primer estro o celo se producen en asociación con la función luteal normal. Este primer estro es invariablemente fértil y representa el inicio de la capacidad reproductiva de la hembra. La pubertad se presenta en la cerda doméstica sobre los 200 días de vida (6-7 meses), aunque se dan fluctuaciones, desde el día 135 hasta el 250 o más, debidas a influencias estimulantes e inhibitorias tanto en el ambiente externo como en el medio interno de la hembra.

Al parecer, el mecanismo de retroalimentación estrogénica estimulatoria es esencial para el inicio de la actividad ovárica cíclica, aunque el control de *feed-back* negativo en la liberación de LH por los esteroides ováricos está ausente en el nacimiento y se desarrolla a partir de las 8 semanas de vida. Posteriormente, la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario, que regula la secreción de LH ante la retroalimentación negativa del estradiol 17-β, también disminuye a medida que las cerdas progresan de la etapa prepuberal a la postpuberal.

Factores que influyen en la aparición de la pubertad

a) *Edad, peso e índice de crecimiento*. Estos tres factores se hallan íntimamente correlacionados y sus efectos sobre la pubertad no se pueden analizar por separado. Diversos estudios han demostrado que, si bien la edad cronológica es mejor indicador de la edad fisiológica de la cerda que el peso vivo, ambos no sirven como índices fiables del desarrollo reproductivo, aunque existen unos valores mínimos de edad y peso que deben alcanzarse antes de que se pueda llegar a la pubertad. El índice de crecimiento tiene un mínimo efecto en la aparición de la pubertad, aunque se han demostrado interrelaciones genéticas positivas entre la edad a la pubertad y la ganancia diaria de peso en la cerda.

b) *Nutrición*. El peso y el ritmo del crecimiento están estrechamente relacionados con el aporte nutricio del animal y, por ello, se puede decir que tanto el estado de nutrición, como la composición de la dieta influirán sobre la aparición de la pubertad de la hembra. Así, por ejemplo, una dieta pobre en proteínas retrasará el crecimiento y, por tanto, la aparición de la pubertad; por su parte, una dieta baja en energía puede deprimir las tasas de ovulación. Bajo condiciones normales de alimentación y un adecuado manejo, la nutrición tendrá un mínimo efecto en la aparición de la pubertad.

c) *Factores genéticos*. Parece ser que el genotipo ejerce una gran influencia en el inicio de la pubertad en la cerda, aunque su acción real pueda verse enmascarada por los estímulos ambientales. Se han encontrado diferencias entre razas; hembras Landrace, Large-White y Hampshire tienen un primer estro antes que cerdas Duroc y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Yorkshire. Dentro de una misma raza también se pueden encontrar diferencias entre líneas genéticas. Por otro lado, se ha demostrado el efecto de la heterosis en la aparición de la pubertad, así, el cruzamiento de dos razas distintas da lugar a animales que maduran más tempranamente que los de razas puras.

d) *Factores ambientales*.

– *Clima*. Aunque el cerdo doméstico no tiene una estación reproductiva específica, deriva en sus orígenes de un animal estacional y, por tanto, cabe esperar alguna variación en la fertilidad según la época del año (infertilidad estacional). Dado que los efectos estacionales están mediados por el fotoperiodo y la temperatura, parece razonable considerar la influencia de estos dos factores sobre la aparición de la pubertad. La mayoría de los estudios realizados demuestran que el incremento de horas de luz, con un mínimo de 200 lux, adelanta la pubertad en la cerda y, si bien no se ha encontrado el régimen óptimo de luz/oscuridad, se piensa que un sistema de 14 horas de luz/día resulta adecuado. Este efecto está influenciado por la glándula pineal, de manera que cuando aumenta el fotoperiodo se produce una reducción en la producción de melatonina y, por tanto, de la influencia inhibitoria de esta sobre la síntesis y/o liberación de gonadotropinas hipofisarias. Por otro lado, es bien conocida la influencia negativa que ejercen las elevadas temperaturas ambientales en varios aspectos reproductivos en el ganado porcino. Las temperaturas moderadamente bajas pueden facilitar la aparición precoz de la pubertad en la cerda. Cuando consideramos ambos efectos de forma combinada, nos encontramos con que las cerdas nacidas en primavera pueden ser potencialmente estimuladas por el aumento del fotoperiodo e inhibidas, por otro lado, por el aumento de la temperatura ambiente; una situación inversa ocurriría con las cerdas nacidas en otoño. En realidad, la influencia estacional durante la edad puberal en las cerdas mantenidas en explotaciones comerciales puede ser muy importante o nula, dependiendo del microambiente de las instalaciones donde se hallen estabuladas.

– *Entorno social*. En el porcino, al igual que en otras especies, se ha comprobado que algunos factores estresantes pueden estimular la aparición de la pubertad. Una alteración del ambiente social que tiene una influencia decisiva sobre el inicio de la pubertad es el transporte (estrés del transporte), este cambio ambiental ha demostrado ser responsable de la inducción espontánea de la pubertad unos días después del transporte de los animales. Sin embargo, este factor solamente parece ser efectivo cuando el animal se encuentra en una edad cerca a la pubertad. Otra situación estresante que estimula la aparición de la pubertad es el confinamiento en grupos de las hembras.

Inducción controlada de la pubertad en la cerda

Dado que la reposición de las hembras tiene únicamente un propósito reproductivo, un retraso en la pubertad significa una demora en el inicio de la vida reproductiva del animal, de esta forma los actuales sistemas de producción porcina han incrementado la necesidad de un control en la aparición de la pubertad mediante diversas estrategias:

a) *Efecto macho*: exposición de la hembra frente al verraco. Uno de los principales sistemas de manejo en la inducción de la pubertad y que requiere un estudio detallado es el llamado efecto macho (EM). Efectivamente, la presencia de un verraco maduro con hembras jóvenes induce la precocidad de la pubertad. El principal factor que controla la eficacia del EM como estimulador de la pubertad es la edad de la hembra en el momento del contacto con el verraco. Así, mientras que tanto las cerdas muy jóvenes como las relativamente adultas muestran una respuesta limitada al EM, las cerdas nulíparas expuestas al EM a los 150-170 días de edad presentan precocidad en su desarrollo sexual.

Entre los factores que se considera que modulan o están directamente involucrados en el EM, el principal es el sentido del olfato. Efectivamente, la inducción precoz de la pubertad en la cerda por contacto con un verraco adulto se ha demostrado que es dependiente de feromonas principales (16-androstona, 3α-androstenol y 5α-androstenona), liberadas en la saliva de los verracos. Sin embargo, diversos autores han podido constatar que estímulos no olfatorios del verraco adulto son también responsables de la aparición adelantada de la pubertad, de tal forma que, al parecer, el EM estaría mediado por un grupo de estímulos procedentes del verraco que actuarían conjuntamente. En este sentido, estímulos táctiles, originados por el contacto físico de los verracos con las cerdas; estímulos auditivos (gruñidos del macho) y estímulos olfatorios, resultantes de una

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

combinación de componentes de la orina del verraco y los procedentes de la secreción de las glándulas salivales del macho, son precisos de forma combinada para provocar la estimulación precoz de la pubertad de la cerda.

Otro aspecto a considerar en el EM es la edad del verraco que se va a utilizar. Un macho no es capaz de estimular la pubertad hasta aproximadamente los 9-10 meses de edad; por lo tanto, una sugerencia de manejo es que los verracos adultos, y en la medida de lo posible hermanados, sean los que se usen para inducir la aparición de la pubertad en cerdas jóvenes.

b) *Hormonas exógenas*. La mayoría de los intentos de inducir la pubertad precozmente con hormonas exógenas han utilizado el estímulo gonadotrópico, de forma que, para inducir el desarrollo folicular y la ovulación, se han empleado tratamientos con gonadotropinas no hipofisarias (eCG y hCG) y GnRH, o combinaciones de estas. Sin embargo, la efectividad de estos tratamientos depende de varios factores, como son la edad de la hembra y el tiempo de la aplicación. De cualquier forma, es evidente que la pubertad y la consiguiente aparición de los ciclos no podrán obtenerse de una forma satisfactoria hasta que el eje hipotálamo-hipófisis-gónada esté lo suficientemente maduro y sea capaz de responder a los estímulos gonadotrópicos exógenos.

Un método empleado con resultados satisfactorios utiliza una primera inyección de eCG (1.250-1.500 UI), con la que se induce el crecimiento folicular, y una segunda de hCG (750 UI), 56 horas más tarde, con la que se intenta controlar de forma precisa el momento de la ovulación, que se producirá a las 40-44 horas de la administración de hCG. Otras pautas posibles, también muy empleadas, consisten, por ejemplo, en la administración de una única inyección que combina 400 UI de eCG y 200 UI de hCG, apareciendo los síntomas de celo a los 3-4 días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, se pueden plantear serios problemas en cuanto al mantenimiento de la actividad cíclica de las cerdas inducidas precozmente por administración de gonadotropinas exógenas, que podrían reducir considerablemente la utilidad de esta práctica. Por ello, es aconsejable que las cerdas tratadas tengan una edad mínima de 180 días y que se emplee este tratamiento junto con la presencia de verracos maduros durante los días siguientes al tratamiento hormonal. Actualmente, en las granjas, las cerdas nulíparas se están cubriendo a partir de los 8 meses de edad.

Ciclo estral

La cerda doméstica es una hembra politoca y poliéstrica no estacional, con estros regulares que se suceden a intervalos de aproximadamente 21 días (18-23 días). Estos ciclos comienzan después de la pubertad y continúan durante toda la vida de la hembra, interrumpidos únicamente por la gestación, la lactación o por disfunciones endocrinas.

La aparición del estro o celo se caracteriza por una serie de cambios graduales en la fisiología y el comportamiento. En el caso de la cerda, particularmente las jóvenes, la vulva se inflama y adquiere una apariencia rojiza (hiperemia) debido a la secreción de estrógenos (E_2) por parte de los folículos en desarrollo, varios días antes de que aparezcan otros signos. A continuación, la cerda suele estar muy alerta e inquieta ante la presencia del cuidador o del macho. Puede adoptar un comportamiento sexual característico, que se manifiesta por la persecución y monta a otras hembras. Se interesa por el macho y juguetea con él, aunque en las primeras fases del estro responde con actitudes agresivas o luchas amistosas a los intentos de monta; poco tiempo después comienza a mostrarse receptiva, se acentúa la inquietud ante el macho, emite un gruñido peculiar no muy diferente al del verraco y, en respuesta a sonidos, olores y roces de este, adopta una postura inmóvil y rígida (reflejo de inmovilización), que también puede ser inducida por el hombre mediante presión en el lomo.

La receptividad sexual dura aproximadamente 40-60 horas. El periodo estral de la pubertad suele ser más corto (47 horas) que los demás (56 horas) y las cerdas jóvenes tienen, por lo general, un periodo de celo más corto que las adultas. Diversos factores como la raza, anormalidades endocrinas y variaciones estacionales (estros más largos en verano y más cortos en invierno) afectan a la duración del celo. Los ovocitos maduros son liberados 24-48 horas después del inicio del estro y la duración de este proceso ovulatorio requiere entre 1-3 horas.

Inmediatamente después de la ovulación, las paredes de los folículos rotos se colapsan alrededor de un coágulo central de sangre, y las células granulosas del folículo se transforman en células luteínicas, responsables de la formación del cuerpo lúteo (CL); estamos en la fase luteínica del ciclo estral (diestro y metaestro), que comprende desde la ovulación hasta el día 16 del ciclo. Los CLs aumentan rápidamente de tamaño hasta alcanzar un máximo de 8-9 mm de diámetro en el día 7; posteriormente, inician una rápida regresión hacia cuerpos *albicans.*

La fase folicular del ciclo (que comprende las fases de proestro y estro) dura en la cerda 5-6 días.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Durante este tiempo, unos 10-20 folículos aumentan de diámetro (hasta 30 en cerdas hiperprolíficas), desde 4-5 mm en el día 15 del ciclo hasta alcanzar el tamaño preovulatorio (9-11 mm) en el día de la ovulación; por otro lado, el número de folículos pequeños (< de 5 mm) decrece. Al parecer, los pocos folículos que realmente entran en el estadio final de crecimiento son seleccionados del total de la población de folículos preantrales en una etapa anterior de la ovulación precedente.

Endocrinología del ciclo estral en la cerda (figura 72.1)

Durante la fase luteínica, la actividad secretora de los CLs se indica por los niveles de progesterona (P_4) y E_2 durante el ciclo, de forma que la P_4 se encuentra en niveles bajos en el día 0 del ciclo (estro), con valores inferiores a 1 ng/mL. Empieza a aumentar de forma brusca en el día 2, alcanzando valores máximos los días 8-12 (20-35 ng/mL), para luego descender de forma precipitada hasta el día 18, siempre y cuando no haya habido gestación. La adenohipófisis sintetiza LH, aunque en escasa cantidad en esta fase; sin embargo, los niveles de FSH aumentan en la fase luteínica, ya que en este momento los folículos están creciendo.

A partir del día 13 del ciclo, si no ha habido gestación o esta se produce con un número inferior o igual a 4 embriones, la prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ producida en el útero llega por contracorriente al ovario, provocando la regresión de los CLs. De esta forma, cesa la influencia negativa de la P_4 sobre la adenohipófisis, iniciándose la descarga de LH y FSH, que van a estimular el desarrollo de un grupo de folículos hacia la maduración y posterior ovulación. Los niveles de LH y FSH llegan al máximo en el proestro y estro, alcanzándose valores de 4-5 ng/mL de LH durante el pico preovulatorio. La FSH llega a valores máximos 2-3 días después del comienzo de los síntomas típicos de celo; al parecer, esta descarga de FSH sería la responsable de seleccionar un grupo de folículos que irían madurando en posteriores ciclos. En la fase folicular del ciclo, los niveles de E_2 empiezan a aumentar, alcanzando unos valores máximos dos días antes del estro, lo que refleja un rápido crecimiento y maduración de los folículos preovulatorios. Estos niveles fluctúan desde 10-30 pg/mL hasta 60-90 pg/mL durante los 6 días que los folículos tardan en madurar. Poco después del celo, los E_2 descienden y se mantienen bajos durante la fase lútea del ciclo. Los niveles de prolactina en plasma periférico alcanzan el punto más alto durante el estro y permanecen bajos durante la fase luteal del ciclo, coincidiendo con los altos niveles de E_2. La relaxina se mantiene baja durante todo el ciclo estral y también en la fase lútea. La concentración de $PGF_{2\alpha}$ aumenta durante el

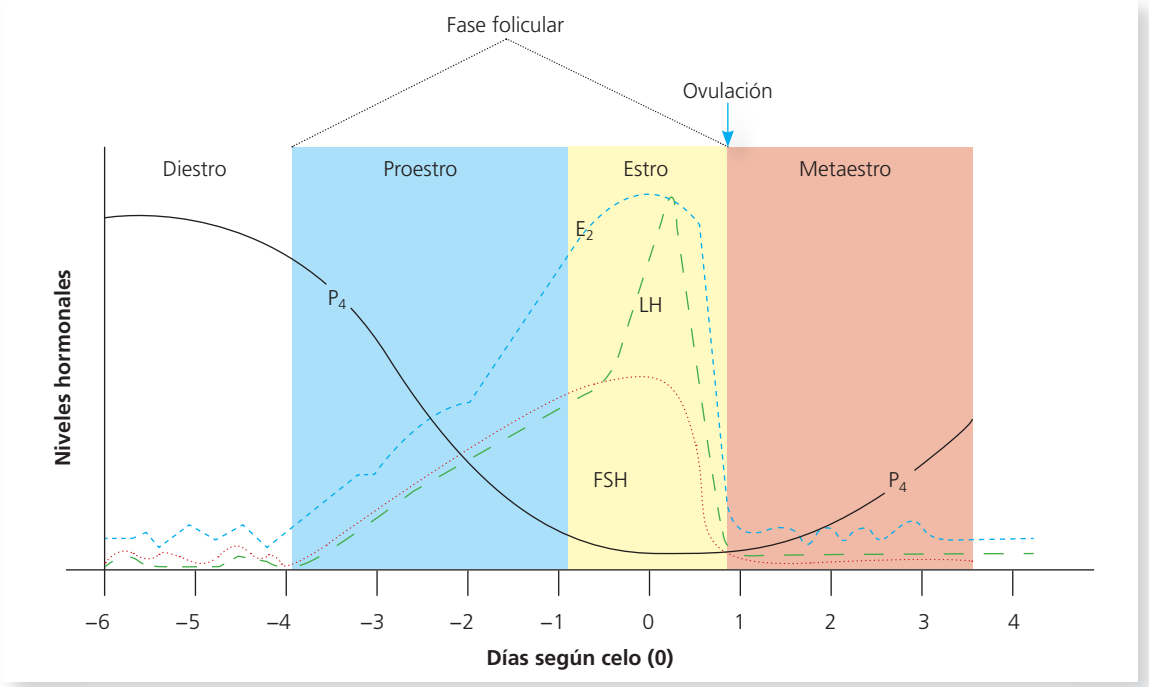


Figura 72.1 Cambios hormonales durante el ciclo estral.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ciclo estral, para alcanzar valores máximos los días 12 a 16, coincidiendo con la regresión de los CLs.

Control artificial del ciclo estral: sincronización del celo

La principal razón del control artificial del ciclo estral en la cerda es la de sincronizar la aparición del estro en grupos de hembras. Este sistema tiene la ventaja de permitir que las hembras en reproducción puedan ser tratadas como grupos de animales y no como individuos. En estas condiciones, los lotes de cerdas pueden ser inseminados al mismo tiempo, lo que determina indirectamente la sincronización de los partos y los destetes, lo que facilita enormemente el manejo de los animales en la granja.

Los métodos que existen para sincronizar el celo conllevan un retraso en la aparición del estro o bien un adelantamiento del mismo. La inhibición o retardo del estro se consigue, normalmente, alargando la fase luteínica del ciclo mediante la administración de P_4 o progestágenos sintéticos, o mediante la administración de sustancias que inhiban la liberación de gonadotropinas. Por otro lado, existe una gran variedad de métodos para intentar la inducción del estro durante el ciclo, entre los que se pueden incluir el empleo de eCG/hCG, FSH, GnRH y prostaglandinas.

Se ha empleado la administración de dosis adecuadas de un progestágeno sintético (aliltrembolona o *altrenogest*) con efectividad en la sincronización del celo de cerdas nulíparas y multíparas, lo que permite programar los cruzamientos en un periodo de 3-5 días y facilita la introducción de hembras nulíparas dentro de un programa de cruzamiento. La aliltrembolona se usa de forma habitual en muchas granjas, administrándose en cerdas cíclicas nulíparas durante 18 días seguidos, a una dosis de 20 mg en el pienso, de tal forma que el final del tratamiento coincida con el destete de las cerdas lactantes; de esta manera se consigue integrar a las cerdas jóvenes en el programa de reproducción de la explotación.

El problema de la sincronización del estro también puede ser resuelto eficazmente mediante métodos de manejo. Así, sucede que las cerdas muestran por lo general un celo postdestete 5-7 días después del destete de sus lechones. Las cerdas en lactación tienen inhibida la liberación de gonadotropinas a causa de la prolactina; al destetarse, se produce un desbloqueo que hace aparecer el celo, lo que se favorece con la exposición de las hembras al verraco. En este sentido, el agrupamiento de las hembras proporciona, sin duda, un buen grado de sincronización del estro posterior al destete.

Ritmo de ovulación

Con la expresión ritmo o tasa de ovulación describimos el número de ovocitos ovulados en cualquier ciclo estral, lo que representa la fertilidad o tamaño potencial de camada, aunque posteriormente existan pérdidas notables como consecuencia de fallos en la fertilidad y de la mortalidad embrionaria. El número medio de ovocitos ovulados va de 8-10 en el primer celo tras la pubertad, hasta 12-14 en el tercer celo; es en este tercer celo en el que consigue una tasa de ovulación similar a una cerda multípara, por lo que se las dejar pasar los celos hasta ese momento. Las cerdas adultas ovulan normalmente un promedio de 15-20 ovocitos. El ritmo de ovulación está influido por varios factores: unos son propios del animal (edad, genotipo) y otros son generales y de tipo intrínseco y, por tanto, pueden ser modificados (estado de nutrición, ambiente externo y administración de hormonas exógenas).

Cubrición

Detección del celo

Tanto en monta natural como en la inseminación artificial (IA) es muy importante el momento y el número de cubriciones o inseminaciones que se efectúan. Para ello, es necesario realizar una adecuada detección de la aparición del celo en la hembra; detección que puede llevarse a cabo de varias formas:

a) Observación de los *signos externos* (edema e hiperemia de la vulva). Estos signos también se pueden presentar al final del proestro.

b) Observación del *comportamiento sexual*. Como ya hemos comentado, durante el proestro la cerda se muestra inquieta, busca al verraco, pero no lo acepta. En el periodo de estro ya aparecen cambios más notorios, acompañados de pérdida del apetito y lordosis; por otro lado, la hembra en celo ya permite la monta del macho o de otras hembras.

c) Por el desencadenamiento del *reflejo de inmovilización* (figura 72.2). Este es un indicador exacto del inicio del celo. Dicho reflejo se puede inducir de varias formas:

1. Por el hombre, al presionar sobre el lomo de la cerda, o bien cuando el operador se sienta sobre ella a modo de cabalgadura. Con este método se consigue detectar el 60-70 % de las cerdas en celo.
2. Por estímulos externos, cuando se utilizan estímulos olfatorios (aerosoles que desprenden

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 72.2 Detección del celo en la cerda y reflejo de inmovilización. **A)** Frente al verraco. **B)** Frente al hombre.

feromonas masculinas) y auditivos (grabaciones de los gruñidos del macho) en ausencia del verraco y presionando además el dorso de la hembra; se detectan aproximadamente un 90 % de las cerdas en celo.

3. Por el verraco. Casi el 100 % de las cerdas presentan la respuesta de inmovilización ante el macho, a excepción de hembras asustadizas y nerviosas.

Finalmente, y como consejo práctico, debe detectarse el celo empleando un verraco adulto, dos veces al día, por la mañana temprano y a última hora de la tarde.

Momento óptimo de la cubrición

La ovulación se produce entre las 24-48 horas siguientes al comienzo del celo, si bien en las cerdas nulíparas este fenómeno puede adelantarse 2-3 horas. La duración del celo en las cerdas multíparas varía entre 24 a 96 horas, siendo más corto en las cerdas nulíparas. La supervivencia de los ovocitos, una vez ovulados, es de aproximadamente unas 8-12 horas; por otro lado, los espermatozoides permanecen durante más tiempo en el aparato genital femenino (20-30 horas). Además, el espermatozoide requiere unas 6 horas para llevar a cabo los procesos de capacitación y reacción acrosómica necesarios para adquirir capacidad fecundante; todo esto permite un tiempo aproximado de fecundación de 25-30 horas.

Por todo ello, se recomienda cubrir a las cerdas multíparas en celo dos veces, realizando la primera cubrición o IA al inicio del estro (celo detectado por reflejo de inmovilización ante el verraco) y la segunda IA, 24 horas después. El momento de la IA va a depender de la salida a celo postdestete, de forma que las cerdas que salen antes a celo tienen un estro más largo y, por lo tanto, podemos dejar pasar un tiempo tras la detección del celo (24 horas) antes de inseminar. Aquellas cerdas que salen tarde a celo se inseminan en el mismo momento y 12 horas después. En el caso de las cerdas nulíparas, y debido a su menor duración del celo, una buena práctica sería realizar la primera IA inmediatamente después de la detección de celo y la segunda IA entre 6 y 12 horas después; de forma que si el celo se detecta por la mañana temprano, se debe inseminar a las cerdas nulíparas esa misma mañana y por la tarde y si se detecta por la tarde, inseminar esa tarde y a la mañana siguiente. En ocasiones, en este tipo de hembra se lleva a cabo una tercera IA si la cerda muestra aún síntomas evidentes de celo.

Transporte espermático

La monta natural en la especie porcina da como resultado el depósito de un gran volumen de semen con una baja concentración espermática a nivel del cuello del útero. Posteriormente, son los cuernos uterinos y el oviducto los encargados de establecer una selección espermática y, al final, solamente unos cientos de los miles de millones de espermatozoides del eyaculado llegan a la ampolla del oviducto para intentar la fecundación de los ovocitos. En el útero, algunos espermatozoides penetran en las glándulas endometriales donde son

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

destruidos, y otros lo son por fagocitosis leucocitaria en la propia luz del útero.

El miometrio desempeña un papel importante en el transporte espermático. Este efecto se inicia por el propio celo, que induce la liberación de pequeñas cantidades de oxitocina por la neurohipófisis, lo que provoca contracciones rítmicas de la musculatura lisa uterina (que se ven aumentadas por la propia cópula durante la cubrición), facilitando el rápido paso del esperma hacia el oviducto. De esta forma, se produce una alta concentración de espermatozoides en la unión útero-tubárica, lugar que parece tener una función reguladora del número de espermatozoides de entrada al oviducto y que sirve de depósito o reservorio espermático para que los espermatozoides puedan permanecer fértiles durante el estro y hasta el momento de la ovulación. Una vez en el oviducto, la unión ampular ístmica actúa como una verdadera barrera selectiva, permitiendo únicamente el paso de un pequeño número de espermatozoides. Así, de los millones de espermatozoides que son depositados en el cérvix durante la cubrición o después de la IA, solo unos miles son encontrados en el oviducto; aproximadamente 1-3x10^5 espermatozoides alcanzan la unión útero-tubárica y sobre 1-3x10^3 llegan al reservorio espermático en la parte caudal de istmo del oviducto.

Todo el proceso espermático a través de útero y oviducto está bajo control neuroendocrino, donde, además de la oxitocina, intervienen hormonas ováricas (P_4 y E_2) que afectan a la actividad secretora del epitelio uterino y oviductal, así como a la capacidad contráctil de las paredes del útero y oviducto. Además, las prostaglandinas, presentes en el plasma seminal, contribuyen a provocar también ondas contráctiles en la musculatura lisa del aparato genital femenino. Debemos también considerar la enorme importancia del sistema nervioso en coordinación con la función endocrina, de manera que cualquier situación de estrés puede afectar al paso de semen y provocar fallos en la fecundación, además de mortalidad embrionaria. Así, se aconseja que después de la cubrición o IA las hembras permanezcan asiladas y tranquilas para evitar estrés que pueda desencadenar una liberación extra de adrenalina, que, como ya conocemos, tiene un efecto antagónico sobre la oxitocina.

Fecundación

La fecundación es una fase crucial de la reproducción; sin embargo, se trata de un proceso complejo que requiere la sucesión coordinada de una serie de fenómenos fisiológicos para que se culmine con éxito. La célula espermática va a experimentar una serie de modificaciones (capacitación y reacción acrosómica) en el tracto genital femenino para adquirir la capacidad fecundante. El mecanismo de unión del espermatozoide con el ovocito se explica por la existencia de receptores en la membrana interna del acrosoma, que se corresponden con otros a nivel de la zona pelúcida del ovocito; la unión entre estos receptores fija al espermatozoide a la superficie de la zona pelúcida. Una vez que el espermatozoide atraviesa la zona pelúcida, puede desplazarse un cierto tramo por el espacio perivitelino antes de anclarse firmemente a la superficie del ovocito. Como consecuencia de la fusión del espermatozoide con la membrana vitelina del ovocito, tiene lugar, primeramente, una exocitosis de los gránulos corticales con la función definida de evitar la polispermia (reacción de zona) y, por otro lado, se activa la meiosis del ovocito, que había quedado detenida en metafase II, liberándose el segundo corpúsculo polar. Poco después de la fusión de la cabeza espermática con el ovocito, esta comienza a descondensarse (pronúcleo masculino) y, algo más tarde, la cromatina que permanece en el ovocito se descondensa rodeándose de una membrana pronuclear (pronúcleo femenino). Seguidamente, tiene lugar la migración de ambos pronúcleos desde la superficie del ovocito hasta el centro del mismo. En el cerdo, la aparición de los dos pronúcleos en el centro del ovocito suele producirse entre las 3-6 horas después de la fusión del espermatozoide (unas 6-18 horas después de la ovulación).

En los mamíferos, a diferencia de los invertebrados, no se produce una fusión real de los pronúcleos, sino una singamia con disgregación de las membranas en la zona de contacto. La cromatina empieza a descondensarse y da lugar a la formación de dos grupos haploides de cromosomas profásicos. Rápidamente, se enfrentan constituyendo la metafase de la primera mitosis diploide. Esta marca el fin de la singamia y el inicio de la primera división celular, con la que comienza el desarrollo embrionario propiamente dicho. El transporte de los ovocitos fecundados es posible gracias a la contracción de la musculatura lisa de la pared del oviducto y las capas epiteliales de células ciliadas que se proyectan hacia la luz del mismo. El ritmo de paso está controlado por contracciones iniciadas en la unión ampular-ístmica y útero-tubárica, reguladas por el estado endocrino, sobre todo por el equilibrio P_4-E_2 en el torrente sanguíneo.

El huevo o cigoto experimenta su primera división aproximadamente a las 20 horas de la fecundación, y a las 30-36 horas tiene ya 4 células, permaneciendo en esta etapa hasta que a las 48-56 horas los embriones abandonan el oviducto

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

y se introducen en el útero. A las 72-96 horas los embriones están en fase de mórula y al 6º día ya se han formado blastocistos casi perfectamente esféricos; a los 8-9 días se inicia un alargamiento del blastocisto que continúa hasta el 10º día; hacia el día 25 el embrión tiene ya 25 mm y una forma fetal reconocible, y se advierten la cabeza, extremidades y órganos internos.

Gestación

La gestación es la etapa fisiológica que comprende los periodos de desarrollo embrionario y fetal desde la fecundación hasta el parto. En la cerda, la duración de la gestación es de 114 ±1,5 días de promedio y no depende de estímulos externos o del tamaño de la camada que soporta, como ocurre en otras especies politocas.

Migración embrionaria. Reconocimiento maternal de la gestación

Los embriones, una vez que se encuentran en el útero, llevan a cabo una importante actividad migratoria entre los días 9 y 12 de gestación, mezclándose y trasladándose de un cuerno uterino a otro. Al finalizar el proceso migratorio, los embriones se van colocando en posición equidistante a lo largo de los cuernos uterinos; este periodo es importante, ya que permite utilizar mejor la superficie del endometrio uterino. Es conocido el hecho de que si entre los días 12-14 de gestación los embriones ocupan solo un cuerno uterino o la mitad de cada uno de ellos, la gestación cesa y la cerda vuelve a presentar poco tiempo después (25-30 días) un nuevo celo. Parece ser que es necesario que la hembra tenga ocupado al menos un 70 % del útero para que la gestación progrese.

Se necesita la presencia de al menos 4 embriones para que el proceso de gestación siga normalmente. A propósito de esto, existe lo que se conoce como reconocimiento materno de la gestación. Efectivamente, la cerda recibe una señal embrionaria a fin de evitar la regresión de los CLs de gestación y la consiguiente reanudación del ciclo estral. Para ello, los embriones porcinos secretan E_2 entre los días 10-15 de gestación, que son esenciales para el establecimiento de la preñez. Los E_2, directa o indirectamente, alteran la secreción de prostaglandinas, pasando esta de una dirección endocrina (hacia la red sanguínea) a una dirección exocrina (hacia la luz uterina), donde las prostaglandinas quedan secuestradas siendo incapaces de ejercer su efecto luteolítico sobre los CLs.

Implantación y placentación

La unión del embrión a la pared uterina se inicia sobre los días 12-16 de gestación y concluye de una forma completa sobre el día 24. Como ya hemos comentado, existe un mecanismo previo de espaciamiento embrionario en el que parece que las contracciones uterinas ejercen un papel importante. Desde la implantación y hasta la aparición de la función placentaria, el embrión porcino va a depender para su nutrición de la captación de leche uterina (nutrición histiotrofa). Esta fase es de enorme importancia para la supervivencia embrionaria, y de entre todas las pérdidas que pueden existir en el estadio embrionario, el mayor número se produce durante este periodo, debido por lo general a una nutrición embrionaria inadecuada.

Posteriormente, se va a ir desarrollando la placenta. En esta especie, el intercambio fisiológico en la placentación se establece al conectarse la superficie materna (endometrial) y fetal (coriónica); incluso las microvellosidades de tales estructuras se proyectan unas dentro de otras, lo que aumenta considerablemente la superficie de contacto, facilitándose así el paso de sustancias. Este tipo de placenta se conoce con el nombre de placenta epiteliocorial difusa.

Supervivencia embrionaria y fetal

Las pérdidas embrionarias son de un 28-30 %, aproximadamente, hasta los 25 días de gestación. Una de las posibles explicaciones es la falta de espacio intrauterino. Se sabe que el espacio del útero es limitado a los 40 días de gestación. Cada cuerno uterino puede albergar 6-7 fetos hasta una etapa avanzada de la gestación y, posiblemente hasta el final, aunque este rango se incrementa en el caso de cerdas hiperprolíficas. Por otro lado, a partir de los datos obtenidos de varios estudios, se ha demostrado que el macho puede tener una marcada influencia en el tamaño de la camada, y que los embriones y fetos descendientes de algunos verracos son menos aptos para sobrevivir que los procedentes de otros; esto nos hace pensar que los errores genéticos al emplear determinados sementales pueden contribuir a incrementar las pérdidas embrionarias. También debemos destacar en este apartado todos los problemas de mortalidad embrionaria producidos por causas patológicas. Algunas enfermedades infecciosas provocan abortos y/o reabsorciones, aunque en condiciones normales son responsables de pérdidas relativamente pequeñas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Endocrinología de la gestación en la cerda

Al contrario de lo que ocurre en otras especies (oveja, yegua), en la cerda la única fuente de P_4 es el ovario, dependiendo enteramente el mantenimiento de la gestación de la función del CL. De esta manera, la ovariectomía, en cualquier momento que se realice, supone el aborto, al igual que la hipofisectomía. El nivel de P_4 durante los primeros 14 días de gestación es el mismo que durante la fase luteínica del ciclo estral, con valores de 20-40 ng/mL; en el día 14 desciende ligeramente hasta 6-10 ng/mL, permaneciendo más o menos constante durante toda la gestación, hasta que inmediatamente antes del parto se produce una notable caída. La secreción de E_2 al principio de la gestación se encuentra a un nivel relativamente bajo, aumentando su concentración al mes de iniciada la gestación, aunque esta subida sea poco duradera. A partir de la décima semana, los E_2 plasmáticos, de origen fetoplacentario, comienzan a elevarse alcanzando un punto máximo en las dos últimas semanas de la gestación. Durante toda la gestación, los niveles de FSH y LH se mantienen a un nivel muy bajo.

Diagnóstico de gestación en la cerda (figura 72.3)

El diagnóstico de gestación constituye un procedimiento rutinario en la mayoría de las explotaciones porcinas, con el fin de poder monitorizar el éxito en el manejo de la reproducción y fertilidad tanto de las cerdas como del verraco. Una

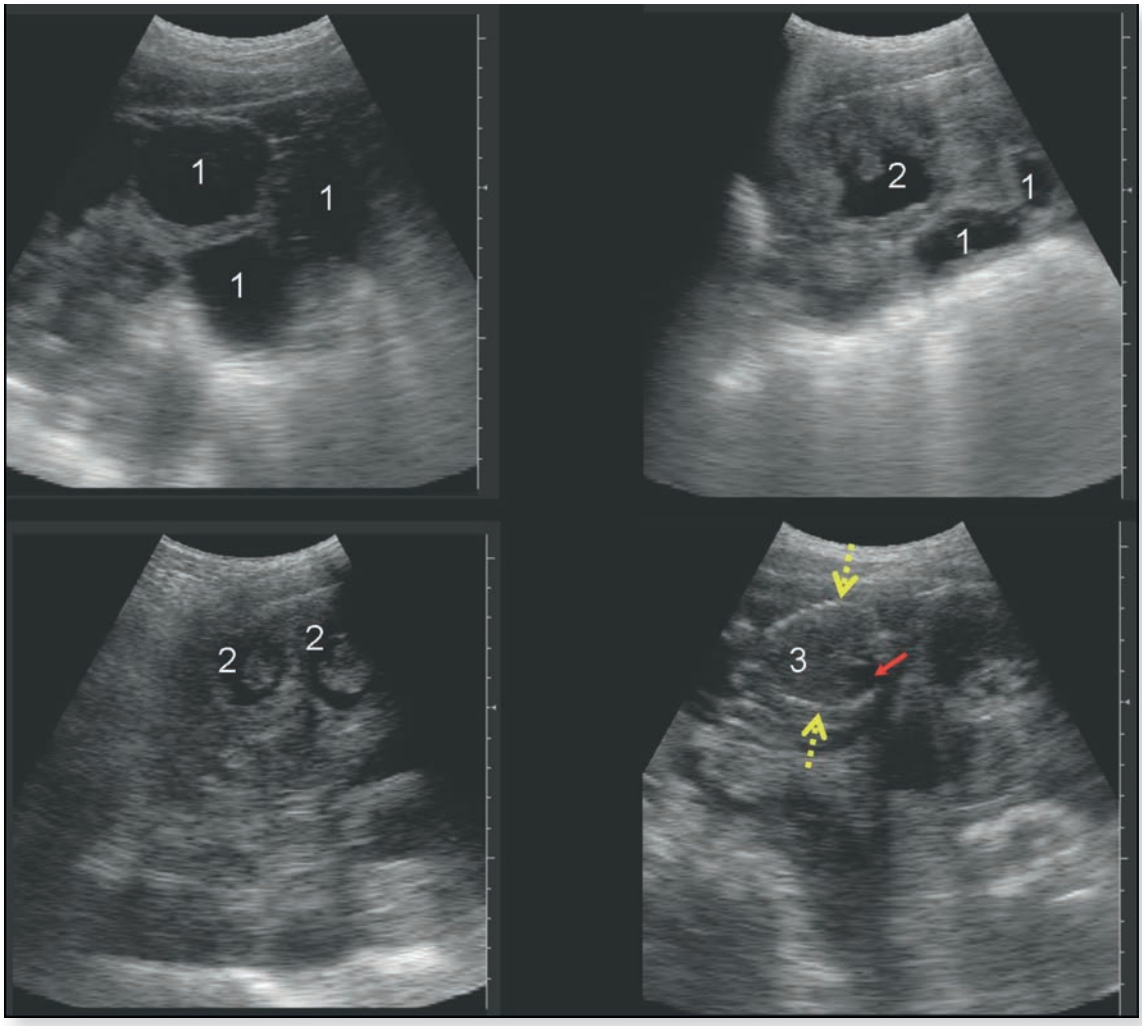


Figura 72.3 Imágenes ecográficas de gestación en la cerda. **1)** Vesículas embrionarias en cerda gestante. **2)** Vesículas embrionarias con presencia del embrión en una cerda gestante de 30 días. **3)** Feto porcino (gestación de 50 días). Se aprecia la parrilla costal (flechas discontinuas) y las cavidades cardíacas (flecha continua).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

identificación temprana de las hembras no gestantes permite volverlas a cubrir rápidamente o desecharlas, lo que se traduce en una reducción del número de días improductivos y, por lo tanto, en una mejora sustancial de la eficacia reproductiva.

Una cuestión de interés es determinar el momento óptimo para un adecuado diagnóstico de gestación. La mayoría de las cerdas que no quedan gestantes vuelven a ser cubiertas a los 21 ±3 días tras la primera cubrición o IA, pero hay un segundo pico de repeticiones entre los 24 y 30 días de la primera IA. Estas repeticiones retardadas se deben, principalmente, a las pérdidas embrionarias que se producen en un porcentaje del 20-30 % del total de cerdas que no están adecuadamente preparadas para la IA. La prueba de gestación mediante el uso de la ultrasonografía (ecografía a tiempo real, modo B) parece ser la más válida como test confirmatorio en las cerdas que no han mostrado de nuevo síntomas de celo a los 30 días. En la actualidad, los diagnósticos de gestación en granja mediante ecografía se realizan entre los días 25-28, en lotes de hembras con igual fecha de cubrición o IA.

El diagnóstico ecográfico presenta una elevada exactitud desde los 21-23 días a partir de la cubrición o IA; aunque la gestación puede ser detectada a partir de los días 17-18, pero con menor exactitud y sensibilidad y con un mayor consumo de tiempo por parte del veterinario encargado del diagnóstico. Efectivamente, a partir del día 18 las vesículas embrionarias empiezan a detectarse en la luz uterina mediante ecografía. Estas se forman por el rápido acúmulo de líquido amniótico y alantoideo en la luz del útero gestante. Se determinan en la pantalla del ecógrafo como áreas bien definidas, regulares y anecoicas (negras), frecuentemente rodeadas por anillos hiperecoicos. A partir de los días 22-25, aproximadamente, los embriones se vuelven visibles dentro de las vesículas embrionarias, como masas hiperecoicas (blancas) que pueden alcanzar 10 a 20 mm de tamaño hacia el día 30. Sobre el día 40, estructuras fetales como la cavidad torácica, cráneo, hígado y extremidades comienzan a ser evidentes, pudiéndose detectar fácilmente, con el equipo adecuado, movimientos pulsátiles de los fetos que presentan actividad cardíaca y, por tanto, determinan bienestar fetal.

Los ecógrafos que se emplean actualmente en la práctica rutinaria en granja deben ser portátiles y manejables, de poco peso (sobre 1 kg), dotados de batería recargable que permita al menos 2-3 horas de uso y equipados con un transductor o sonda sectorial con una frecuencia de ultrasonidos de 3,5-5 Mhz. La cerdas confinadas en su jaula se escanean mejor en posición de estación, colocándose el transductor, con abundante gel de ecografía, sobre la piel en la zona media del flanco y ligeramente ventral al pliegue cutáneo precrural, dirigiendo el transductor hacia el tracto genital.

Parto

El parto se define como el proceso fisiológico mediante el cual el útero gestante expulsa uno o más fetos (y una o varias placentas) del organismo materno. El inicio del parto está determinado por diversos mecanismos de tipo físico, nervioso y hormonal muy relacionados entre sí, aunque realmente el encargado de provocar la cadena de hechos que inducen el parto es el propio feto, a través de un estímulo hipotalámico que provoca la liberación de ACTH fetal, que a su vez promueve la producción de corticoides en las adrenales fetales.

Fases del parto

El parto de la cerda (al igual que en otras especies) puede dividirse en tres estadios:

a) *Fase migratoria y de dilatación*. Se producen variaciones hormonales características. Caída de P_4, aumento de E_2 (que después del parto también descienden), liberación de oxitocina, aumento de los niveles de relaxina, corticosteroides, etc. En esta fase, se inician las contracciones rítmicas que comienzan craneales al feto, lo más cercanas al cérvix. Al final del periodo preparatorio, el cuello uterino se ha expandido (borrado del cuello uterino) y se constituye el canal del parto.

b) *Fase de expulsión fetal*. Se inician contracciones voluntarias del diafragma y músculos abdominales y los fetos son rápidamente propulsados a través del canal del parto para salir al exterior. Algo más del 50 % de los fetos porcinos tienen presentación anterior. En esta fase los fetos no se adelantan unos a otros en los cuernos uterinos, sino que los más cercanos al cuello nacen antes que los que se encuentran en el fondo del útero. Los fetos que van naciendo proceden de un cuerno uterino u otro más o menos al azar, pero de manera que un cuerno nunca se vacía por completo antes de que hayan nacido algunos fetos procedentes del otro cuerno (lo contrario sí se produce en camadas pequeñas). Los lechones vivos nacen con un intervalo de 12-30 min, por lo que esta fase suele durar 1-4 h.

c) *Fase de expulsión de las membranas fetales*. Está producida por las contracciones uterinas. En la cerda, las placentas pueden ser expulsadas de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tres formas distintas: después de cada lechón, fusionadas todas las placentas pertenecientes a un mismo cuerno uterino o bien todas juntas aproximadamente 1 hora después del nacimiento del último lechón. En el caso de que este proceso se retrase o se impida, aparecen problemas de metritis, fiebre postparto o enfermedades como el síndrome MMA (mamitis-metritis-agalaxia).

Características del parto en la cerda

El parto eutócico o fisiológico en la cerda puede durar desde 2 hasta 8 horas. El comportamiento de la cerda parturienta es muy peculiar; antes de aparecer la sintomatología, la hembra se encuentra inquieta, gruñe cuando alguien se acerca y tiene tendencia a construir el nido. Por la influencia de la prolactina y de la oxitocina, se inicia la secreción y expulsión de calostros unas 12 horas antes del parto; así, las mamas aparecen aumentadas de tamaño, rojizas y goteando calostro. La vulva se encuentra edematosa e hiperémica y la frecuencia respiratoria aumenta unas 12-14 horas antes del parto, al igual que la temperatura corporal.

El parto normalmente se produce en posición de decúbito lateral y supone en la cerda menos esfuerzo materno que en otras especies, por el tamaño de las crías en relación con el tamaño de la pelvis de la madre. Mientras está aconteciendo el parto, la cerda no parece mostrar interés por los lechones nacidos en primer lugar e incluso puede darse canibalismo por parte de cerdas jóvenes; sin embargo, cuando termina el parto aparece el instinto materno y la madre permitirá que mamen todos sus lechones. La mayor parte de estos nacen parcialmente cubiertos por los anejos fetales, de lo que deben deshacerse sin ayuda de la madre. El cordón umbilical se rompe al apartarse los lechones de la vulva y dirigirse hacia las tetas de la madre. Algunas cerdas presentan problemas de comportamiento durante el parto, de tal forma que puede existir un alto grado de mortalidad perinatal si no se ponen los medios precisos para evitar que los lechones mueran aplastados por la madre. Entre un 5-10 % de lechones, totalmente formados y vivos antes de que comience el parto, mueren durante el transcurso del mismo (mortinatos). El intervalo medio entre el nacimiento de un feto vivo y un mortinato se alarga hasta 45-55 min, por lo que cuando han transcurrido 30 min tras la expulsión anterior debemos intervenir para reducir el porcentaje de lechones nacidos muertos.

Inducción controlada del parto

Se puede conseguir inducir de forma controlada el parto en la cerda para que este acontezca un día predeterminado. Las prostaglandinas desempeñan un papel vital en el inicio del parto por su conocido efecto luteolítico. Cuando la administración de $PGF_{2\alpha}$ o análogos sintéticos se realiza entre el día 111-113 de gestación, no se observan efectos nocivos sobre la hembra ni sobre los lechones y la mayoría de los partos así inducidos ocurren entre las 22-36 horas postratamiento. Antes de iniciar el tratamiento de inducción debemos conocer la duración de la gestación fisiológica de la genética de las cerdas a tratar, ya que existen líneas hiperprolíficas cuya gestación se alarga hasta los 116-117 días. Esta práctica presenta indudables ventajas, ya que debido al ritmo circadiano, entre un 60-70 % de las cerdas paren de noche, cuando no pueden recibir la atención de los cuidadores, con el consiguiente incremento de la mortalidad perinatal. De esta manera, induciendo el parto de una forma controlada, podemos intervenir durante las horas de trabajo, evitando grandes pérdidas. Otras ventajas serían posibilitar técnicas de manejo de los lechones inmediatamente después del parto (cortar colmillos para evitar laceraciones en los pezones de las madres, desinfección del ombligo de los lechones); facilitar la adopción de los lechones y mejorar la producción de leche de las madres; sincronizar partos, destetes y periodos de celo postdestete en un lote de hembras; obtener camadas homogéneas y un mejor uso de instalaciones, personal y equipo.

Estro postparto

Un gran porcentaje de cerdas (40-100 %) presentan comportamiento estral en el parto o inmediatamente después del mismo (1^{er}-3^{er} día postparto). Es poco frecuente que en estos periodos de celo se produzca ovulación, ya que normalmente el comportamiento típico de celo que se detecta obedece únicamente a los altos niveles de E_2 circulantes, de origen fetoplacentario, inmediatamente después de la paridera. En este celo, aunque existe receptividad sexual, se recomienda no inseminar a las hembras ya que, además de ser un celo anovulatorio, el útero no ha tenido tiempo de recuperarse para iniciar una nueva gestación. La involución uterina necesita al menos 18 días, siendo este periodo mayor en cerdas primerizas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Lactación

Después del parto, la cerda entra en la fase de lactación, durante la cual todos los sistemas metabólicos y fisiológicos actúan con la única finalidad de producir suficiente leche para criar la camada de lechones. Esto hace que las necesidades alimenticias en este periodo sean muy diferentes a la de otros estados fisiológicos de la vida reproductora de la cerda.

La cerda posee dos hileras de mamas a lo largo de toda la pared abdominal y el número de pezones varía entre 8 y 18. Unas 3 semanas después de iniciarse la lactación, se observa en la cerda un máximo de secreción y producción láctea que más tarde comienza a declinar paulatinamente. En la cerda se puede alcanzar un máximo de producción láctea de hasta 7 kg/día. Aproximadamente, una camada mamará entre 12-18 veces al día a intervalos regulares. En las primeras 24 horas de lactación, la cerda secreta calostro (con una elevada composición en proteínas, unas 3 veces superior a la leche normal, y menor proporción de lactosa y lípidos). La absorción del calostro es esencial para la supervivencia de los lechones en las primeras semanas de vida por su alto contenido en inmunoglobulinas. Después de este tiempo, la pared intestinal de lechón ya no es tan permeable a las globulinas.

Comportamiento durante la lactancia (figura 72.4)

El lechón recién nacido va ir a la búsqueda de las mamas, la dirección de los pelos de la piel y el calor de las glándulas mamarias parecen ser factores de atracción importantes. Los lechones se concentran en la región pectoral y exploran hasta que se fijan, localizan y empiezan a succionar una mama, probando varias de la misma hilera y centrando su interés en el área contigua a la primera teta que mamaron. Posteriormente, la cerda llama a los lechones a mamar emitiendo una serie de gruñidos especiales para avisar a sus crías; antes de moverse, la madre emite una señal de alarma para que los lechones estén alerta y no resulten aplastados. Para obtener la leche, el lechón oprime la base de las mamas entre la lengua y el paladar y exprime la leche que tiene la glándula mamaria reduciendo la presión interna de la misma, lo que hace que esta se vuelva a llenar y se repita el ciclo. El fenómeno de expulsión de la leche, en el que en cada periodo de succión se inicia el reflejo neuroendocrino con la consiguiente liberación de oxitocina, está precedido por estímulos táctiles debido a las vigorosas lametadas de los lechones a la ubre de la cerda antes de que definitivamente se agarren a la teta.

Figura 72.4 Lechones recién nacidos amamantados por la madre.

Anoestro de lactación

La lactación se caracteriza por una supresión del estro y de la ovulación, que es particularmente efectiva en las 3-4 primeras semanas de la lactancia. Durante la primera semana de lactación, el número y tamaño de los folículos decrece significativamente; este efecto se debe a que el reflejo de succión suprime la síntesis y liberación de gonadotropinas hipofisarias, estimulándose a la vez la producción de prolactina. Posteriormente, en las siguientes fases de la lactación, aumenta el tamaño folicular, posiblemente por el escape gradual a la supresión hipofisaria consecuente al efecto de succión.

Duración de la lactación: destete

La duración normal del periodo de lactación es de 56 días y los lechones así destetados presentan pocos problemas en lo que se refiere a necesidades de nutrición. Sin embargo, en porcinocultura se realizan destetes antes de este tiempo, acortando el periodo de lactancia para obtener mayores beneficios de la reproducción, realizándose normalmente destetes a las 3-4 semanas (lechones de 5,5-7 kg p.v.), siendo 3 semanas el periodo mínimo legal en la UE. Lactaciones más cortas disminuyen notablemente la productividad al reducirse el tamaño de la siguiente camada.

El destete efectuado en cualquier momento de la lactación conlleva como consecuencia el crecimiento folicular, al suprimirse el efecto negativo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sobre la liberación de gonadotropinas hipofisarias, lo que conduce a la aparición del estro y la ovulación. El celo postdestete se presenta aproximadamente a los 5-7 días, lo que constituye, como ya hemos comentado, un procedimiento natural de sincronización de celo. Un incremento de la alimentación en el periodo entre el destete y el siguiente celo reduce el tiempo de presentación del celo postdestete.

Puerperio

El periodo de postparto o puerperio va desde el momento en que finaliza el parto hasta que los órganos genitales y el organismo de la hembra recuperan su estado normal previo a la preñez. Inmediatamente después del parto y al inicio de la lactación, comienza el proceso de involución uterina, caracterizado por una rápida disminución de la longitud y del peso del útero, que es más pronunciada en la primera semana postparto, para luego continuar más lentamente hasta alcanzar la longitud mínima sobre el día 21-28 de lactación. Durante la primera semana de lactación aparece una degeneración del endometrio, aun cuando en este estadio también son evidentes cambios regenerativos e incluso la restitución completa del endometrio, proceso que concluye hacia el día 14-21 postparto. El estímulo de succión también parece afectar a la involución uterina, ya que las cerdas que amamantan a sus lechones presentan una involución más rápida que aquellas a las que se les retiran sus lechones precozmente; esto parece que ocurre como consecuencia de la ausencia de secreción ovárica de E_2 en las cerdas que amamantan, ya que se sabe que existe una mayor regeneración del endometrio y de las glándulas uterinas cuando no aparecen estos esteroides.

REPRODUCCIÓN EN EL VERRACO

En una explotación de ganado porcino no sirve de mucho poseer unas cerdas reproductoras de gran fertilidad y muy prolíficas si los verracos que se utilizan para las cubriciones o inseminaciones son infértiles o poseen un comportamiento sexual anómalo. En este apartado del tema haremos especial referencia a las características reproductoras de los verracos durante la pubertad, la producción espermática, la fertilidad y al comportamiento del macho en la monta.

Pubertad en el verraco

La pubertad en el verraco se manifiesta por el desarrollo del aparato genital, la aparición por primera vez de espermatozoides maduros y un comportamiento sexual característico. Normalmente, los verracos alcanzan la pubertad entre los 5-8 meses de edad (70-120 Kg p.v.), pero el grado de fertilidad no se hace máximo hasta los 12-18 meses. Al igual que en la hembra, existen varios factores que pueden influir en la aparición de la pubertad; destacamos los siguientes:

a) *Factores genéticos*. Los machos de razas puras llegan a la pubertad más tarde que los de razas cruzadas, y la heterosis retrasa la aparición de la pubertad.
b) *Nutrición*. La restricción de alimentos retrasa normalmente la llegada de la pubertad.
c) *Entorno social*. La cría aislada de los machos retrasa la aparición de la pubertad.

Producción espermática y fertilidad en el verraco

El eyaculado del verraco se caracteriza por su gran volumen, alta proporción de material gelatinoso y prolongado periodo de eyaculación, esta tiene lugar en tres tiempos (eyaculación trifásica):

a) *Fracción pre-espermática*. Es la primera en salir y está constituida por secreciones de la próstata, vesículas seminales y glándulas bulbouretrales o de *Cowper*, estas últimas producen unos grumos de textura gelatinosa (granos o gel de tapioca). Esta fracción es prácticamente transparente, sin espermatozoides y con un volumen de 10-35 mL.
b) *Fracción espermática*. Con una alta concentración de espermatozoides procedentes de la cola del epidídimo y, además, contiene secreciones de las vesículas seminales y próstata; es de color blanquecino lechoso y su volumen oscila entre 30-40 y 90-100 mL.
c) *Fracción postespermática*. Pobre en espermatozoides y constituida por secreciones de la próstata, vesículas seminales y también al final por grumos de tapioca de las glándulas de *Cowper*; su color es blanquecino-transparente, con un volumen de 100-250 mL.

Estrechamente ligada a la producción espermática se encuentra la fertilidad del macho.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Efectivamente, una vez que el verraco ha alcanzado la madurez sexual, lo más importante es mantener su fertilidad, ya que los casos de infertilidad tardan más tiempo en manifestarse que en las hembras.

El control de la fertilidad se realiza por dos métodos de valoración: un primer control en el laboratorio, mediante el análisis o contrastación seminal para determinar la calidad espermática del eyaculado, y un segundo control en la granja, que supone controlar los datos de cubriciones, fertilidad, partos y número de crías de las hembras cubiertas por los machos sometidos a estudio. Todo análisis seminal debe estar precedido de una historia clínica y un examen físico completo, incluyendo la palpación de testículos y epidídimo como datos básicos. La contrastación del semen debe realizarse lo más rápido posible después de su recogida. El método de evaluación incluye un análisis macroscópico consistente en la valoración del volumen, color y olor del eyaculado, y un análisis microscópico en el que se estudia, entre otros, la motilidad espermática, la concentración y la morfología espermática. En la actualidad, los centros de IA están dotados de sistemas automatizados de análisis de imagen (sistemas CASA) que permiten una valoración más objetiva, rápida y completa de la calidad de un eyaculado. Además, es conveniente realizar, con cierta periodicidad, un examen microbiológico del eyaculado para evitar problemas de fertilidad y la posible transmisión de enfermedades a través del semen de los verracos.

Entre los factores que influyen en la producción espermática y en la fertilidad del verraco, podemos considerar los siguientes:

a) *Factores genéticos*. Los animales de razas puras altamente seleccionadas y los individuos consanguíneos presentan un menor índice de fertilidad. También se han hallado diferencias raciales; individuos de raza Large-White, Landrace y Duroc presentan una mayor producción espermática que machos de razas Blanco Belga, Pietrain y Hampshire.

b) *Edad*. Desde el comienzo de la pubertad (5-8 meses) aumenta progresivamente la producción de semen y el número de espermatozoides en el eyaculado; se estabiliza a los 18 meses, llegándose a un máximo de volumen y concentración espermática a los 24-29 meses; a partir de los 4-5 años de edad disminuye la producción de esperma de manera sensible.

c) *Nutrición*. Una alimentación deficiente disminuye sensiblemente la producción y calidad espermática; por otro lado, la sobrealimentación solo provoca el engorde excesivo de los machos con un descenso de la libido y dificultades para la monta. En la dieta es de enorme importancia la presencia de determinados aminoácidos (cisteína y metionina), vitaminas (A, D_3, E, complejo B y vitamina C) y algunos minerales (P, Mn, Se y Mo).

d) *Condiciones ambientales*. El cerdo salvaje es una especie sexualmente estacional, con periodos de cubrición óptimos entre finales de otoño y principios del invierno. En el cerdo doméstico se ha comprobado una cierta estacionalidad; así, la calidad y producción de semen es óptima en otoño e invierno, siendo el verano la época en la que se obtienen los peores resultados, debido principalmente a las elevadas temperaturas. Por otro lado, el frío no parece afectar gravemente a la calidad seminal o a la propia fertilidad del animal. En cuanto al fotoperiodo, la duración adecuada de luz/día es de 10-16 h; días más largos afectan de modo negativo a la capacidad fecundante de los machos.

e) *Frecuencia de utilización del verraco*. La sobreutilización del macho provoca un descenso del número de espermatozoides en el eyaculado, el agotamiento de las reservas espermáticas y un aumento de espermatozoides inmaduros. Por otro lado, si se distancia la utilización del macho más de una semana, aumenta el porcentaje de espermatozoides envejecidos, disminuye la capacidad de conservación del semen y el número de espermatozoides aptos para la fecundación en el eyaculado, al dificultarse la salida de nuevas células espermáticas. La frecuencia de utilización aconsejada para la monta natural o la IA es de 1 vez/semana a los 6-8 meses de edad y 2 veces/semana para verracos de mayor edad, dependiendo de factores genéticos e individuales.

f) *Aclimatación*. Los cambios de explotación, sobre todo entre zonas de distinto clima, provocan un descenso de la producción y calidad seminal, por lo que se requiere un tiempo de adaptación y buenas condiciones de alojamiento (temperatura, humedad, ventilación, luz, etc.).

Comportamiento en la monta (figura 72.5)

Es importante controlar el comportamiento sexual del verraco, pues un fallo en este podría suponer mantener improductivas a las cerdas entre 21-25 días, hasta que volvieran a salir en celo. El verraco, ante la presencia de la cerda, comienza el cortejo con un contacto naso-nasal, le sigue el contacto naso-vulvar, golpes en los flancos y la monta seguida de la penetración y eyaculación;

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

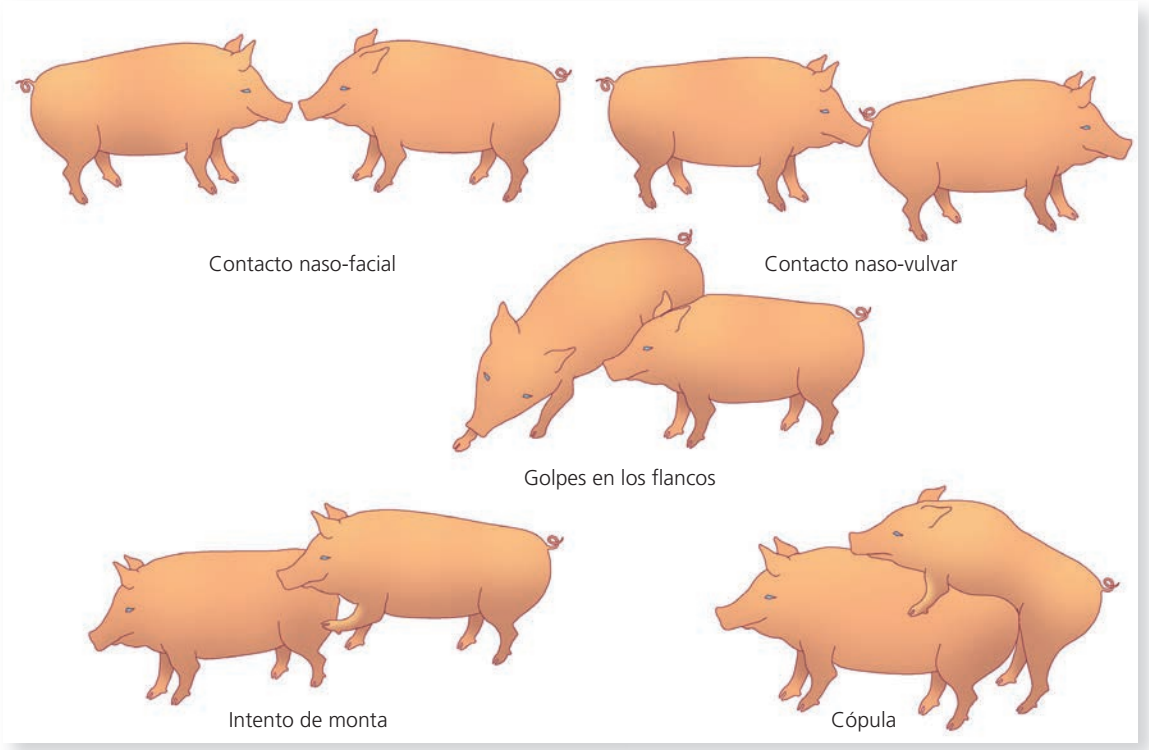


Figura 72.5 Comportamiento sexual del verraco.

esta dura entre 4-6 min, produciéndose después el desmonte. En ocasiones, puede darse en el verraco un comportamiento sexual anómalo, lo que origina dificultades en la monta con disminución de la libido; esta situación puede venir ocasionada por alteraciones en las extremidades, inflamación de genitales y heridas en el pene, o bien por un manejo incorrecto de los animales (cruce de animales de distinto tamaño, mala detección del celo, etc.). Estos factores pueden llevar a provocar agresividad en el macho, alteraciones en el cortejo sexual, disminución de la libido y apareamientos anormales.

Para evitar las alteraciones del comportamiento sexual conviene tener presentes algunas consideraciones; así, durante el periodo de crianza es aconsejable mantener a los machos en grupos (solamente machos o mezclados con hembras), para evitar que la cría aislada pueda alterar el posterior comportamiento sexual. Al alcanzar la pubertad, en el primer apareamiento se utilizará una cerda adulta, pequeña y que esté en periodo álgido de celo, ayudando en la monta si fuese necesario, para que la primera cubrición se culmine con éxito. En el caso de verracos maduros, deberán alojarse cerca de las hembras, en compartimientos individuales, y solo podrán tener contacto con cerdas en celo para que estas permitan la monta y las cubriciones se efectúen con éxito.

BIOTECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN PORCINA

Inseminación artificial (IA)

Entre los objetivos de la IA en la especie porcina están el evitar la transmisión de enfermedades, conseguir una elevada eficiencia en la utilización del eyaculado de un verraco reproductor y un progreso eficiente en los programas de mejora genética. La IA porcina comprende varias etapas:

1. Obtención del semen, con un adecuado entrenamiento de los verracos y recogida seminal, mediante la técnica de mano enguantada.
2. Contrastación y análisis seminal.
3. Preparación y conservación de las dosis seminales (semen fresco o refrigerado a 15 °C).
4. Inseminación en la hembra, donde se hace preciso realizar una adecuada detección del celo.
5. Control de los resultados de fertilidad y de prolificidad, que igualan e incluso superan a los de monta natural.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En la actualidad podemos hablar de varios métodos de IA (figura 72.6):

a) *Inseminación cervical (Cervical artificial insemination, CAI).* Es la técnica comúnmente usada en la industria porcina en todo el mundo. Es un método fácil y simple de aplicar en condiciones de campo. Básicamente, consiste en depositar la dosis seminal en el cérvix de la hembra en celo, usando un catéter de inseminación que tiene aproximadamente la longitud del pene del verraco terminado en forma de sacacorchos (como el pene del verraco). Con esta técnica, las hembras porcinas se inseminan con una dosis de $3x10^9$ espermatozoides en un volumen de 80-100 mL.

b) *Inseminación postcervical (Post-CAI*). Se han realizado estudios encaminados a reducir el número de espermatozoides inseminados por dosis. Así, se ha desarrollado la Post-CAI, que consiste en depositar la dosis seminal en el cuerpo uterino después del cérvix y justo antes de la bifurcación de los cuernos uterinos. Esta técnica se lleva a cabo empleando un catéter de IA convencional en el que se inserta una cánula flexible de 72 cm de longitud. Esta técnica presentas varias ventajas de interés, como son el empleo de un menor número de espermatozoides por dosis ($1\text{-}1{,}5x10^9$ espermatozoides en un volumen de 25-40 mL), lo que aumenta considerablemente el número de dosis seminales por cada verraco y posibilita reducir el número de reproductores en la explotación. Además, el tiempo que se emplea con esta técnica en la inseminación de cada cerda es sensiblemente menor que en la CAI.

c) *Inseminación intrauterina profunda (Deep intrauterine insemination, DUI)*. Con la finalidad de reducir aún más el número de espermatozoides que llegan al lugar de fecundación en el oviducto, se desarrolló la técnica DUI mediante el diseño de un nuevo catéter (1,80 m de longitud, 4 mm de diámetro exterior y 1,8 mm de diámetro interno), que se inserta a través de un catéter de IA convencional y que es empujado hacia adelante a lo largo del cuerpo y cuerno uterino. La dosis seminal se reduce a $150x10^6$ con la misma tasa de preñez que la obtenida mediante CAI, pero con disminución del tamaño de camada, reducción que representa una pérdida económica potencial que debe ser tenida en cuenta. Otras limitaciones de la técnica para su aplicación en condiciones de campo son el elevado coste del catéter, la dificultad de la técnica, la posibilidad de lesión uterina debido a la complejidad anatómica de los órganos

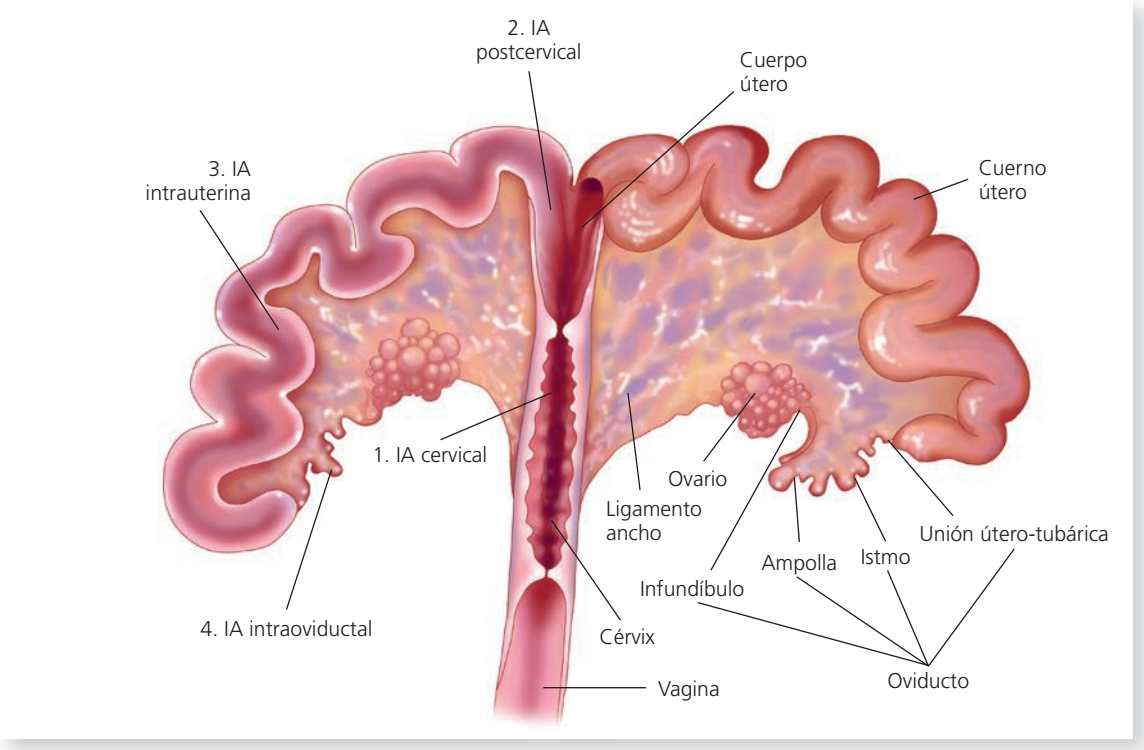


Figura 72.6 Anatomía del útero de la cerda y lugares de deposición del semen en la IA porcina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

genitales de la cerda y el riesgo de infección; todo ello suponen un serio impedimento para su implantación en las granjas comerciales. En la actualidad, la aplicación de DUI está limitada en condiciones de campo, pero es muy útil para el uso de semen de verracos de alto valor genético o en nuevas biotecnologías que implican el uso del semen sexado, semen congelado o espermatozoides modificados genéticamente.

d) *Inseminación intraoviductal (Intratubal artificial insemination, ITAI*). Supone una reducción drástica del número de espermatozoides que se inseminan por la deposición directa de los mismos en el oviducto. Esta técnica está resurgiendo en la actualidad gracias al avance de nuevas biotecnologías como la laparoscopía, técnica quirúrgica menos invasiva que la laparotomía y que provoca menor estrés al animal, sin problemas de adherencias en el postoperatorio y de relativa rapidez (15-20 min/animal). La ITAI mediante laparoscopia permite el empleo de tan solo 0,3-1x10^6 espermatozoides; sin embargo, esta tecnología todavía no tiene aplicación comercial, debido a ciertas limitaciones como son el coste del equipamiento y la necesidad de disponer de personal cualificado, entre otras.

Semen congelado

A pesar de las posibles aplicaciones del semen congelado en la industria porcina, esta tecnología no se utiliza de forma general en los programas de IA en granjas porque todavía es poco rentable en comparación con el uso de semen fresco o refrigerado, ya que la fertilidad obtenida con semen congelado es inferior y el tamaño de la camada es de aproximadamente 2-3 lechones menos. Es bien conocido que los espermatozoides de cerdo son más susceptibles a los golpes de frío que los de otras especies y que una importante proporción de espermatozoides mueren durante la congelación. Además, un alto porcentaje de espermatozoides móviles después de la descongelación han visto reducida o suprimida su capacidad fecundante, ya que el proceso de congelación-descongelación provoca la desestabilización de sus membranas. Con el fin de superar estos problemas y para aumentar el rendimiento reproductivo con semen congelado, el procedimiento actual para la IA implica la deposición de un alto número de espermatozoides descongelados (5-6x10^9) en 80-100 mL de diluyente en el cérvix uterino. Sin embargo, la fertilidad y prolificidad siguen siendo inferiores a las conseguidas con semen fresco e IA cervical. El empleo de técnicas diferentes de IA, como la DUI (que reduce el número de espermatozoides necesarios en la IA), conjuntamente con una adecuada detección del momento de la ovulación mediante ecografía (ya que el intervalo IA-ovulación óptima se reduce a solo 0-4 horas por la menor vida media útil de los espermatozoides descongelados) podrían ayudar a superar estas limitaciones para un futuro uso comercial del semen congelado, sin producir menoscabo de los rendimientos reproductivos. Sin embargo, son necesarias más investigaciones en este campo para llegar a conseguir que el uso del semen congelado porcino en condiciones de granja se imponga como ocurre con otras especies, como por ejemplo en la IA bovina.

Semen sexado

Esta técnica abre una nueva puerta al progreso de la biotecnología reproductiva y representará uno de los mayores avances en la industria porcina en el futuro. Permite la obtención de animales de sexo deseado en asociación con el uso de otras tecnologías, tales como la transferencia de embriones o la crioconservación de semen.

El sexado de semen permite identificar diferentes cromosomas de los espermatozoides, separarlos según su contenido de ADN y obtener poblaciones diferenciadas de espermatozoides con cromosomas X e Y. Para el sexado, los espermatozoides se tiñen con un marcador vital fluorescente que solamente se une al ADN. Mediante un citómetro de flujo de alta velocidad, los espermatozoides marcados se exponen a un láser UV y un ordenador recoge la intensidad de emisión fluorescente de cada célula. Dado que el cromosoma Y es menor que el X, la intensidad de fluorescencia emitida por espermatozoides-Y es menor que la de espermatozoides-X, y, en consecuencia, los espermatozoides pueden ser separados por placas magnéticas en diferentes recipientes, resuspendiéndose finalmente en un diluyente. Esta técnica permite identificar y separar hasta 3x10^4 espermatozoides/seg y 15x10^6 espermatozoides/h, con más de 85 % de pureza. Pero incluso trabajando 24 horas al día, solamente se obtendrían 360x10^6 de espermatozoides sexados, lo que por ahora resulta económicamente inviable. Además, algunos aspectos de la técnica pueden dañar el semen (dilución, tinción, exposición a UV, etc.) y comprometer seriamente la supervivencia de los espermatozoides.

Los primeros lechones nacidos de espermatozoides sexados frescos fueron obtenidos utilizando inseminación quirúrgica intraoviductal por laparotomía, técnica impracticable en condiciones de granja. En 2003, Rath *et al.* obtuvieron por primera vez

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lechones de sexo deseado, después de la IA intrauterina profunda (DUI) de $50x10^6$ espermatozoides sexados en un volumen de 2 mL, lo que representa un resultado muy alentador. La industria porcina podría obtener numerosos beneficios económicos y éticos con esta técnica si fuera económicamente viable en condiciones de campo. Por el momento, solo es factible en cerdos mediante técnicas de reproducción asistida, pero es de esperar que en un futuro próximo esté disponible su uso en ganado porcino, ya que actualmente solo se emplea de forma comercial en bovino y equino.

Producción *in vitro* de embriones (PIV)

Se requieren varias técnicas para la producción *in vitro* (PIV) de un embrión, cada una de las cuales puede afectar a los resultados finales del proceso; destacamos las siguientes: 1) obtención y selección de ovocitos inmaduros; 2) maduración *in vitro* (MIV); 3) preparación y capacitación de los espermatozoides; 4) fecundación *in vitro* (FIV) y 5) cultivo *in vitro* (CIV) de los cigotos hasta estadio de blastocisto.

La calidad de los embriones producidos es en gran parte dependiente de la calidad de los ovocitos inmaduros seleccionados para MIV, la obtención de ovocitos inmaduros de grandes folículos antrales y la selección rigurosa de los ovocitos recuperados, basada en criterios morfológicos, que maximiza la eficiencia de los sistemas PIV de embriones porcinos. Sin embargo, los cerdos son normalmente sacrificados antes de alcanzar la madurez sexual y la mayoría de los folículos ováricos de las hembras prepúberes son pequeños, por lo que la mejora de la calidad de los ovocitos porcinos MIV, especialmente los de folículos pequeños, sigue siendo un importante aspecto a investigar.

Sin duda, entre todas las tecnologías anteriormente citadas, la FIV supone un factor limitante crítico debido a la conocida, y aún sin resolver, cuestión de la polispermia (penetración de más de un espermatozoide en el ovocito, lo que da lugar a un cigoto no viable). A pesar de las mejoras realizadas en la última década, los sistemas actuales de FIV apenas llegan a un 50-60 % de eficiencia y cualquier progresión en esta tecnología precisa de una mejora inevitable en la tasa de monospermia. La identificación de proteínas implicadas en la interacción espermatozoide-ovocito ofrece nuevos enfoques para aumentar la eficacia de la FIV porcina.

Se han realizado numerosas mejoras en los medios de cultivo *in vitro* de embriones, pero el desarrollo de embriones PIV sigue siendo pobre en comparación con los obtenidos *in vivo*. Los análisis de transcriptómica, proteómica y metabolómica están proporcionando ideas sobre los procesos celulares y moleculares implicados en la adquisición de la calidad ovocitaria y de los requisitos necesarios para un adecuado desarrollo embrionario, lo que dará lugar a futuras mejoras en la eficiencia de la PIV de embriones porcinos.

La PIV es una tecnología fundamental para la generación de cerdos genéticamente modificados. Efectivamente, debido a las similitudes fisiológicas con los seres humanos, los embriones porcinos PIV se utilizan en laboratorios de investigación para la obtención de células madre o la producción de animales transgénicos, a veces con el propósito de utilizar sus órganos para xenotrasplantes. Los avances en las técnicas asociadas, especialmente la criopreservación de embriones y la transferencia no quirúrgica de embriones, están siendo necesarios para permitir obtener más fácilmente lechones procedentes de embriones PIV. Esta evolución, junto con nuevas mejoras en la eficiencia de las técnicas de MIV, FIV y CIV de embriones, podría hacer que el uso de embriones PIV fuera, en un futuro próximo, una opción comercialmente viable en los programas de cría porcina.

Crioconservación de embriones

Aunque se ha obtenido descendencia viva después de la transferencia de embriones congelados a cerdas receptoras, la criopreservación de embriones porcinos ha sido en gran medida ineficaz por su alta sensibilidad al daño por frío. Este hecho ha limitado la capacidad para criopreservar embriones mediante métodos convencionales de congelación lenta. En la actualidad, la vitrificación es considerada como una alternativa a los procedimientos tradicionales de congelación lenta, ya que permite el enfriamiento rápido de los embriones por inmersión directa en nitrógeno líquido sin formar cristales de hielo incluso en el medio extracelular, debido a la elevada concentración de crioprotectores. El desarrollo de diferentes sistemas de vitrificación se ha traducido en la obtención de lechones nacidos postransferencia de embriones porcinos vitrificados en varios laboratorios, aunque se hacen necesarias más investigaciones para optimizar parámetros tales como la concentración de crioprotector requerida en cada uno de los sistemas de vitrificación utilizados.

Por otro lado, se ha demostrado que la etapa del desarrollo embrionario influye en la supervivencia de los embriones porcinos después de la vitrificación y que los embriones en estadio de blastocisto

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

próximos a la eclosión (*hatching*) muestran un mayor desarrollo *in vitro* después de la vitrificación y calentamiento. Sin embargo, por razones de higiene, la Sociedad Internacional de Transferencia de Embriones (IETS) restringe la recolección, criopreservación y transporte de los embriones a aquellos que tienen zona pelúcida y, por lo tanto, los embriones en fase de mórula y blastocisto parecen ser los más adecuados para la transferencia comercial de embriones; y aunque las mórulas y blastocistos tienen un mayor contenido de lípidos, responsables de su mayor sensibilidad al frío, en comparación con blastocistos en eclosión, ciertos tratamientos (delipidación, estabilización del citoesqueleto y centrifugación) pueden mejorar el éxito de la vitrificación de este tipo de embriones.

Al igual que en otras especies, el método de calentamiento convencional se ha simplificado mediante un calentamiento directo, con resultados similares a los índices de supervivencia de embriones *in vitro*. Su aplicación a los embriones porcinos vitrificados puede simplificar sustancialmente el procedimiento de transferencia por el calentamiento de los embriones directamente en una jeringa, que se conecta inmediatamente al catéter de transferencia quirúrgica o no quirúrgica sin especial manipulación del embrión. En resumen, los avances en la tecnología de vitrificación son más frecuentes cada día, y el hecho de que un alto porcentaje de embriones sobreviva a los procedimientos de vitrificación y calentamiento nos indica que esta tecnología resulta efectiva.

Transferencia de embriones (TE)

La tecnología de transferencia de embriones (TE) tiene muchas aplicaciones potenciales en la producción porcina, incluyendo el movimiento e introducción en las explotaciones de nuevo material genético (embriones), con reducción de costes de transporte, mínimo riesgo de transmisión de enfermedades y sin efecto sobre el bienestar animal. La TE sirve también de complemento al desarrollo de otras biotecnologías reproductivas como la PIV de embriones. Sin embargo, la aplicación comercial de la TE porcina, a diferencia de otras especies, se encuentra actualmente limitada debido a la exigencia, hasta hace poco tiempo, de procedimientos quirúrgicos para la TE y la difícil criopreservación de los embriones porcinos. En la última década, se han ideado nuevas metodologías para poder superar estos obstáculos, con el desarrollo de novedosos procedimientos para la crioconservación mediante vitrificación de embriones y métodos de TE no quirúrgicos.

La TE no quirúrgica en cerdas no sedadas se ha considerado una técnica no viable durante muchos años, debido a la compleja anatomía de su aparato genital (pliegues del cérvix, naturaleza en espiral de los cuernos uterinos) y la falta de una instrumentación adecuada. Sin embargo, recientemente, se ha ideado una técnica para la inserción no quirúrgica de un catéter a nivel profundo en el cuerno uterino de cerdas en los días 4-6 del ciclo estral, sin sedación de los animales. Este procedimiento no perturba el bienestar animal y, con entrenamiento y una mínima práctica, se puede realizar adecuadamente en pocos minutos y sin dificultades técnicas particulares. En los primeros intentos de TE no quirúrgica intrauterina profunda con embriones frescos se obtuvieron índices de fertilidad y prolificidad de 71,4 % y 6,9, respectivamente, ofreciendo un rendimiento reproductivo aceptable. Con mejoras recientes de la técnica, se ha conseguido incrementar la tasa de parto hasta el 90 %, con tamaño de camada de 9 lechones nacidos, después de la TE no quirúrgica de mórulas frescas cultivadas durante 24 horas *in vitro*. Sin embargo, al igual que con el desarrollo de cualquier nueva tecnología, se necesita una evaluación de los factores específicos que afectan a la tasa de éxito de la TE no quirúrgica intrauterina profunda. Uno de estos elementos es establecer qué número de embriones vitrificados a transferir es óptimo para la técnica, traducido en tasas de parto y de prolificidad óptimas en las cerdas receptoras.

Producción de cerdos transgénicos

Los animales transgénicos han supuesto un gran avance en el campo de la ciencia y de la salud. Los avances tecnológicos en este campo han permitido desarrollar una amplia variedad de cerdos transgénicos con diversos objetivos y aplicaciones. Entre las diversas aplicaciones que los cerdos transgénicos han tenido y tienen en el ámbito biomédico destacamos los modelos de enfermedad humana (retinitis pigmentosa, diabetes *mellitus* y enfermedad de Alzheimer, entre otras), la generación de productos biofarmacéuticos (cerdos transgénicos que producen en su leche proteínas de origen humano con utilidad terapéutica como proteína C, factores VIII y IX, albúmina humana, etc.) y el trasplante de órganos de cerdos modificados a humanos (xenotrasplantes). Por otra parte, la resistencia a las enfermedades, la mejora de los índices productivos y la reducción del efecto contaminante de la actividad ganadera son las principales aplicaciones de los cerdos transgénicos en producción animal. Se puede concluir que el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

uso de cerdos transgénicos está más desarrollado en el campo de la biomedicina que en el agropecuario, fundamentalmente por las limitaciones que existen actualmente en el consumo de productos alimentarios derivados de los organismos modificados genéticamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Engelhardt, W.V. y Breves, G. *Fisiología Veterinaria*. 2004. Acribia. Zaragoza, España.
- Gadea, J. y García-Vázquez, F.A. "Aplicaciones de los cerdos transgénicos en Biomedicina y Producción Animal". *ITEA*. 2010; 106: 30-45.
- Gordon, I. *Reproducción controlada del cerdo*. 1998. Acribia. Zaragoza, España.
- Martín, S. *Reproducción e Inseminación artificial porcina*. 1982. Aedos. Barcelona, España.
- Martínez, E.A.; Martínez, C.A.; Nohález, A.; Sánchez-Osorio, J.; Vázquez, J.M.; Roca, J.; Parrilla, I.; Gil, M.A. y Cuello, C.: "Nonsurgical deep uterine transfer of vitrified, in vivo-derived, porcine embryos is as effective as the default surgical approach". *Scientific Reports.* 2015; 5: 10587.
- Martínez, E.A.; Vázquez, J.M.; Roca, J.; Cuello, C.; Gil, M.A.; Parrilla, I. y Vázquez, J.L. "An update on reproductive technologies with potential short-term application in pig production". *Reproduction in Domestic Animals.* 2005; 40: 300-309.
- Rath, D.; Ruiz, S. y Sieg, B. "Birth of female piglets following intrauterine insemination of a sow using flow cytometrically sexed boar semen". *Veterinary Record*. 2003; 152: 400-401.
- Reece, W.O.; Erickson, H.H.; Goff, J.P. y Uemura, E.E. *Dukes Physiology of Domestic Animals*. 13ª ed., 2015. Wiley Blackwell. Oxford, U.K.
- Roca, J.; Vázquez, J.M.; Ruiz, S.; Pellicer, M.T.; Matás, C. y Martínez, E. "Reproducción Porcina". En: *Porcinocultura aplicada*. 1991. Consejería Agricultura, Ganadería y Pesca. Murcia, España.
- Romar, R.; Funahashi, H. y Coy, P. "*In vitro* fertilisation in pigs: new molecules and protocols to consider in the forthcoming years". *Theriogenology*. 2016; 85: 125-134.
- Senger, P.L. *Pathways to pregnancy and parturition*. 2ª ed., 2003. Pullman. Current Conceptions. Washington, U.S.A
- Soriano-Úbeda, C.; Matás, C. y García-Vázquez, F.A. "An overview of swine artificial insemination: Retrospective, current and prospective aspects". *Journal of Experimental and Applied Animal Science.* 2013; 1: 67-97.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 73

Reproducción en perros y gatos

Medardo Vicente Hernández Rodríguez

Contenidos:

- **Pubertad.**
- **Ciclo estral, conducta sexual, fertilización, gestación, pseudogestación y parto en perras.**
- **Ciclo estral, gestación y parto en gatas.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PUBERTAD

La pubertad se define como la capacidad sexual de reproducción, la cual es resultado de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y que comprende una serie compleja de acontecimientos interrelacionados, cuyo resultado final es el incremento de la actividad gonadotrópica individual y de la capacidad de las gónadas para realizar simultáneamente la esteroidogénesis y la gametogénesis.

Las causas directas de los cambios en el comportamiento y la apariencia física son debidas a las variaciones en las concentraciones de las hormonas esteroideas gonadales, predominantemente la testosterona en machos y el estradiol 17-β en las hembras. La actividad gonadotrópica hipofisiaria se produce como consecuencia de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por neuronas hipotalámicas, si bien este patrón intermitente de secreción puede ser modificado por esteroides gonadales y otros signos neurales. Así, diversas catecolaminas, como la noradrenalina (NA), adrenalina (AD) y dopamina (DOPA), estimulan la liberación de la GnRH, mientras que los péptidos opiáceos tipo β-endorfinas inhiben dicha liberación. Asimismo, los esteroides gonadales (estrógenos y progesterona) establecen mecanismos de retroalimentación o *feedback* tanto positivos como negativos en el control de la liberación de las gonadotropinas hipofisarias: la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

El mecanismo de acción de la GnRH se caracteriza porque dicha hormona se une a un receptor de la membrana de la célula gonadotropa para estimular la síntesis y secreción de la FSH y la LH. El número de receptores para la GnRH varía en situaciones tales como la pubertad y el ciclo estral. De hecho, su número se incrementa cuando se eleva la liberación endógena de la GnRH. Una vez liberada dicha hormona, se une a los receptores de la membrana plasmática de la célula gonadotropa iniciándose la apertura de los canales de Ca^{2+} de membrana y la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular. Dicha conjugación estimula la hidrólisis de los fosfatidilinositoles de la membrana: así, el fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP_2) da lugar al inositol trifosfato (IP_3) y a diacilglicerol (DG). El IP_3 es responsable de la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, mecanismo involucrado en la fase inicial de liberación de la LH. A continuación, se produce la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular que actúa sinérgicamente con el DG para estimular la proteína cinasa C (PKC), la cual estaría involucrada en la secreción sostenida de la LH. No parece que los nucleótidos cíclicos, AMPc y GMPc, estén implicados en la liberación de la LH dependiente de la GnRH.

Existe una relación entre el modo de liberación de las gonadotropinas hipofisiarias y las áreas secretoras involucradas. Así, la liberación tónica o constante de la FHS y la LH procede del denominado **Centro Generador de GnRH** integrado por los núcleos arqueado, ventromedial y eminencia media, mientras que la liberación pulsátil, a modo de pulsos o intermitente, es responsabilidad del **Centro de Secreción Preovulatoria** de la FSH y la LH, integrado por los núcleos preóptico, hipotalámico anterior y supraquiasmático. La GnRH es secretada por neuronas hipotalámicas. Así, cada pulso de la LH es resultado de la liberación pulsátil de GnRH por el hipotálamo. Se ha postulado, asimismo, la existencia de un factor liberador de la FSH independiente de la GnRH de naturaleza pulsátil, lo cual le diferencia claramente de la LH cuya secreción es totalmente dependiente de la GnRH (cuando se eleva la LH se incrementa la GnRH), mientras que aproximadamente un tercio del total de la FSH liberada no depende de los pulsos de la GnRH.

La FSH y la LH son producidas en la misma célula gonadotropa e incluso, en algunas ocasiones, en los mismos gránulos pero con diferente patrón de secreción, Así, bajas frecuencias de pulso de la GnRH favorecen la liberación de la FSH, mientras que altas frecuencias promueven la liberación de la LH. El estradiol es el principal regulador de la retroalimentación negativa de la gonadotropinas hipofisiarias, pero de forma diferenciada. De hecho, el estradiol moviliza los depósitos de la LH sin modificar la distribución de los reservorios de la FSH. Asimismo, la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias es regulada por las hormonas inhibina, activina y follistatina, producidas en la adenohipófisis y en las gónadas, actuando de forma endocrina para modular la secreción de la FSH (inhibiendo la inhibina y la follistatina y activando la activina). Además, la activina es más potente que la GnRH en regular la producción de la FSH. La acción endocrina en la modulación de la secreción de la FSH es más evidente en el caso de la inhibina, mientras que la follistatina y la activina estarían más relacionadas con mecanismos paracrinos hipofisiarios. A pesar de que existen receptores específicos para la inhibina, esta es capaz de conjugarse con receptores de activina de baja afinidad e impedir la acción de la activina. Por lo tanto, además del control ejercido por las hormonas esteroideas gonadales (estrógenos y progesterona) es esencial la regulación ejercida por dichas hormonas en la liberación de la FSH. Así, un incremento en la producción de la activina

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

o una disminución de la inhibina y follistatina por parte de la adenohipófisis incrementa la producción y la secreción de la FSH, y viceversa. En resumen, existe un factor liberador de la FSH independiente de la GnRH, el cual es producido por neuronas cuyos cuerpos celulares estarían localizados en el área dorsal anterior hipotalámica y cuyos axones se proyectan hacia la eminencia media y caudal. Tanto la conjugación de la GnRH a su receptor de membrana, como altas concentraciones de Ca^{2+} intracelulares son necesarios para la liberación de la FSH y la LH.

Factores determinantes en la aparición de la pubertad

La pubertad en la perra se produce como consecuencia de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, la cual es coincidente con la altura y el peso adecuados para cada raza. Los factores que determinan dicha aparición son:

1º **Factores raciales.** Perras de razas de tamaño pequeño alcanzan la pubertad en estadios más tempranos (6 a 10 meses) que perras de razas grandes (18 a 24 meses).
2º **Factores climáticos.** Perras que viven en zonas cálidas alcanzan la pubertad antes que las que viven en zonas frías.

CICLO ESTRAL EN PERRAS

Las perra presenta ciclos monoestrales, generalmente no estacionales, durante todo el año con un promedio de 7 meses, siendo los meses de febrero, marzo, abril, mayo, julio y octubre los de mayor incidencia en la aparición de estros. Asimismo, son de ovulación espontánea y tienen una fase lútea de duración similar en los diestros gestacionales y no gestacionales. La vida reproductora de la perra se establece entre los 2 a 6 años de edad. Antes de los 2 años es característica la presencia de los denominados **estros silenciosos**, los cuales cursan de manera asintomática con escasa tumefacción vulvar y hemorragia y **estros fragmentados**, que son ciclos incompletos que carecen de la fase de estro.

Las estaciones reproductoras dependen de la interacción de diversos factores, como son:

1º **Factores genéticos.** Existe una preferencia reproductora al final del invierno y comienzos de la primavera, asociada con una mejoría de la climatología.

2º **Factores climáticos.** En zonas frías los partos tienen lugar fundamentalmente en julio, mientras que en zonas cálidas acontecen sobre todo en los meses de diciembre y enero.

3º **Factores de manejo.** El criador sincroniza las estaciones reproductoras con la finalidad de obtener los cachorros en épocas de máxima comercialización. Otro parámetro de especial importancia en la perra es el denominado **intervalo interestral**, el cual se define como el período comprendido desde el final del estro hasta la aparición del siguiente ciclo (proestro). Es característico que las perras presenten periodos interestrales sumamente prolongados, que fluctúan entre 5-10 meses; normalmente fuera de este rango de tiempo existen problemas de infertilidad, aunque hay excepciones a la regla, como es el caso de la hembra de la raza ovejero alemán que presenta ciclos cada 4-4,5 meses, mientras que en el extremo opuesto nos encontramos con una raza canina africana, la *Basellji,* que presenta ciclos una vez al año. Pasados los 7 años es característico el alargamiento de los períodos interestrales, la disminución del tamaño de las camadas, así como el aumento en el porcentaje de fetos con malformaciones congénitas.

Fases del ciclo estral

El ciclo estral de la perra presenta cuatro períodos claramente diferenciados, como consecuencia de las variaciones en las concentraciones hormonales de estrógenos y progesterona, y que se denominan: **proestro**, **estro**, **metaestro** y **anestro** (figura 73.1).

Proestro

Es la fase de desarrollo folicular, en la que se sintetizan y secretan estrógenos. Comprende desde la aparición del edema vulvar, acompañado de manchado hemorrágico vaginal, hasta que se produce la aceptación del macho. Su duración varía entre 6-11 días, con un promedio de 9, aunque existen amplias fluctuaciones que oscilan de 24-48 horas hasta 25 días, dependiendo de la raza.

Acontecimientos hormonales

El proestro es una fase en la que predominan claramente los estrógenos. Así, estos son sintetizados y liberados por los folículos ováricos en desarrollo que se encuentran bajo la influencia de las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH). La FSH va

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

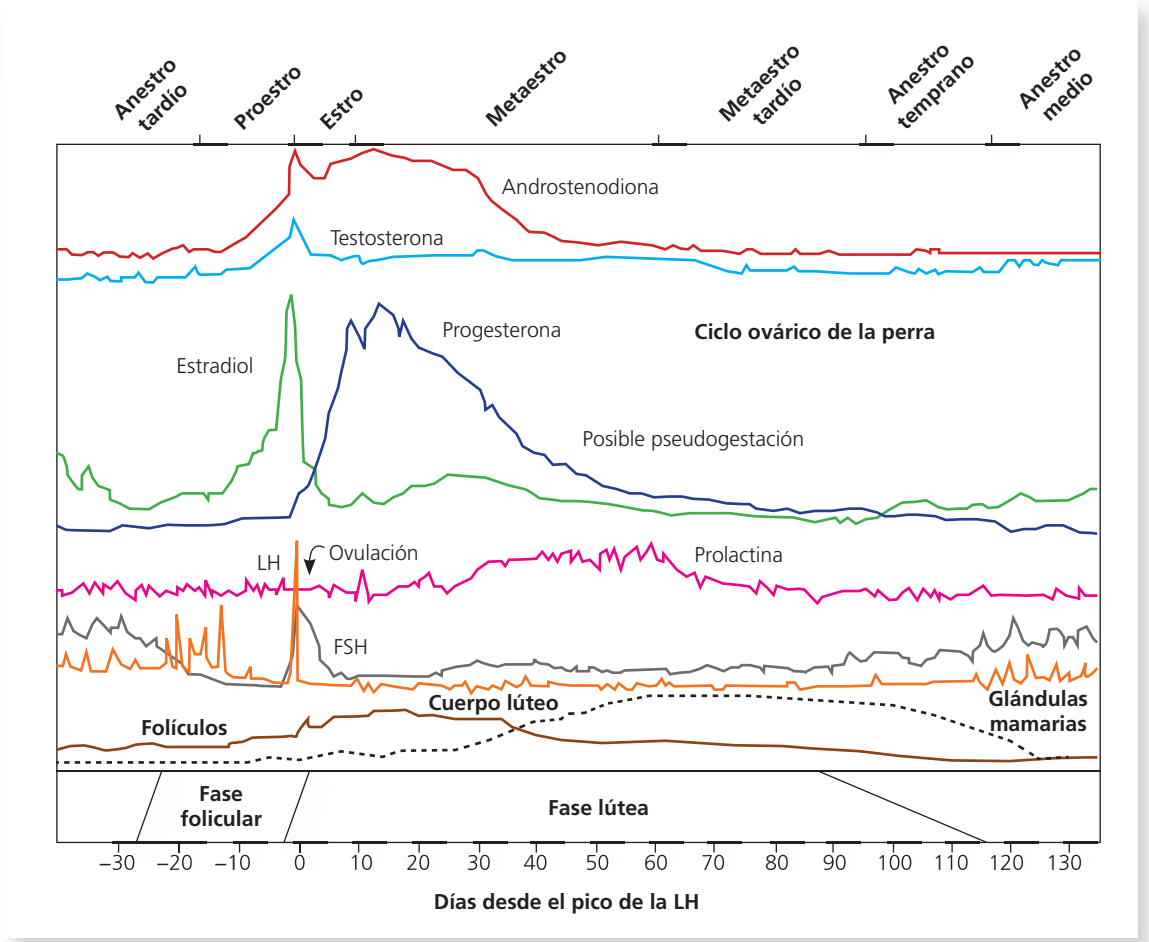


Figura 73.1 Modificaciones en las concentraciones plasmáticas de las hormonas reproductivas en el ciclo estral de la perra.

a actuar fundamentalmente en las células de la granulosa de la pared del folículo, provocando su proliferación y diferenciación, lo cual favorecerá la síntesis y liberación de estrógenos. Parte de los mismos pasará al torrente sanguíneo, y esta será la causa primaria de la elevación de los niveles de estrógenos en sangre. Otra parte de esos estrógenos irá al fluido folicular; estrógenos que van a promover la diferenciación de las células de la granulosa, todo ello inducido por la FSH y el incremento del número de receptores de la LH en dichas células, hecho indispensable para que se produzca la fijación de la LH y la posterior ruptura del folículo (**luteinización**).

La LH actúa fundamentalmente en las células de la teca interna, favoreciendo la síntesis y liberación de testosterona; parte de la misma irá a la sangre y otra parte actuará en las células de la granulosa, dando lugar a estradiol 17β debido a la alta actividad del enzima aromatasa, el cual cataliza un paso intermedio en la síntesis esteroidea.

Los folículos que se desarrollan en el momento de la estimulación gonadotrópica maduran y obtienen la capacidad de sintetizar y secretar estrógenos. Asimismo, existen folículos ováricos que se desarrollan durante el anestro pero que no logran madurar y, por tanto, degeneran (**atresia folicular**) al no contar con la influencia de las gonadotropinas hipofisiarias.

En resumen, el crecimiento folicular observado durante la fase de proestro es el resultado de la actividad esteroidogénica coordinada de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH en las células de la granulosa y de la teca interna, respectivamente. El primer esteroide sintetizado es el 17β-estradiol y, posteriormente, progesterona y testosterona. La tasa de estrógenos en sangre se incrementará fluctuando entre 25 pgr/ml, el primer día del proestro, y 60-70 pgr/ml, 24-48 horas antes de la liberación masiva de la LH, hecho que tendrá lugar en el segundo día del estro. Posteriormente, comenzarán a descender las tasas de estrógenos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

hasta valores basales (8-15 pgr/ml). Coincidiendo con el descenso de estrógenos se produce una elevación sostenida de los niveles de progesterona, la cual durante toda la fase de proestro se había mantenido a niveles basales (0,5 ngr/ml). Asimismo, la testosterona se incrementará durante la fase de proestro, como consecuencia de la actuación de la LH en las células de la teca interna del folículo, para posteriormente descender a niveles basales ante la proximidad de la onda preovulatoria de la LH.

Signos clínicos

La alta tasa de estrógenos va a ser responsable de una serie de cambios observados en la conducta. Así, en los primeros días del proestro, la perra evita todo intento de copular por parte del macho, emitiendo gruñidos, alejándose del mismo e incluso a veces atacándolo. Suele mantener la cola pegada al perineo cubriendo la vulva edematosa y tumefacta, lo cual dificulta la penetración del macho. Esta resistencia activa a la cópula irá evolucionando hacia una resistencia pasiva (se tumbará en el suelo para evitar ser montada), hasta que se produce la aceptación del macho, signo externo indicador de que la perra se encuentra en la fase del estro.

En la vagina es característica la presencia de un edema vulvar y proliferación del epitelio vaginal cornificado y edema, e incremento del número de células en los frotis vaginales. Generalmente va acompañada de una metrorragia, es decir, una descarga vulvar serosanguinolenta producida por la diapédesis y rotura de los vasos subepiteliales del endometrio, la cual fluye a través del cuello uterino y se presenta en la bóveda vaginal. En algunas perras dicha secreción hemorrágica va cediendo a medida que avanzan hacia el estro, mientras que en otras se decolora adquiriendo una tonalidad amarillenta y transparente. Asimismo, es característica la presencia de las denominadas **feromonas**, tanto en las secreciones vaginales como en la orina, las cuales son responsables de la atracción del macho. Las feromonas son sustancias químicas que vertidas al exterior provocan efectos altamente específicos en el receptor de su especie. Existen dos tipos de feromonas:

1. **Feromonas disparadoras**, que provocan cambios en la actividad y/o conducta sexual y son de naturaleza volátil.
2. **Feromonas cebadoras**, que causan modificaciones en la fisiología del receptor, especialmente cambios neuroendocrinos en relación con la fisiología de la reproducción. No son de naturaleza volátil.

Existen dos sistemas perceptores de las feromonas denominados:

1º **Sistema olfatorio.** Es un sistema quimiorreceptor cuya primera neurona se sitúa en el interior de las fosas nasales, en la parte posterior y superior de las mismas. Es una neurona sensorial (neurona de tipo bipolar), cuya superficie externa es una dendrita que está en contacto con el moco nasal. Del polo basal de la neurona bipolar sale un axón amielínico que atraviesa la lámina cribosa del etmoides y llega al bulbo olfatorio, donde hace sinapsis con las células mitrales del glomérulo olfatorio. Así, las fibras procedentes de la amígdala olfatoria conectan con núcleos amigdalinos y con otras áreas de asociación hipotalámicas. El sistema olfatorio está implicado fundamentalmente en la respuesta a feromonas de tipo disparador, de carácter volátil y cuya liberación está controlada por las gónadas.

2º **Sistema vomeronasal.** Consiste en una estructura tubular alargada situada en la base del tabique nasal del perro. Este sistema receptor interactúa con el sistema olfatorio, ya que las proyecciones de la amígdala olfatoria terminan en áreas de la amígdala vomeronasal, pero no de manera recíproca. El sistema vomeronasal es el receptor de las hormonas de tipo cebador de naturaleza no volátil, su actividad está controlada por la hipófisis y es responsable de las respuestas de tipo neuroendocrino.

En la citología vaginal, es característica la proliferación de las diversas capas de células epiteliales, existiendo una hiperemia, hiperplasia e hipertrofia, es decir, una superposición de distintas capas celulares a partir del estrato germinal, por debajo del cual se encuentra la irrigación sanguínea. Por encima de las células germinales se sitúan las células parabasales, que se caracterizan por ser células pequeñas, redondeadas u ovoideas y con un núcleo visible; además, se tiñen muy intensamente con los derivados del azul de metileno. Por encima de estas se sitúan las células intermedias, las cuales se caracterizan por poseer una zona citoplasmática mayor, un núcleo visible y por retener bien el colorante. En el estrato superior se localizan las células superficiales, que pueden tener un núcleo rudimentario o carecer de él, entonces se denominan *escamas superficiales*, su citoplasma es de bordes planos y angulosos y no se tiñen bien con

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

derivados del azul de metileno. Estas son las células de máxima cornificación o de menor viabilidad, su destino inmediato es la descamación y la muerte celular, debido a que se hallan muy distantes de la irrigación sanguínea.

La imagen celular en un proestro temprano se caracteriza por la presencia de células parabasales, células intermedias y un 20-40 % de células superficiales. Asimismo, es característica la existencia de eritrocitos y algún neutrófilo. En un proestro medio, se recogen células parabasales e intermedias, siendo un 60-80 % del material celular células superficiales. Finalmente, en un proestro tardío, más del 80 % de las células son superficiales, las cuales aparecen sobre un fondo limpio debido a la ausencia de secreciones vaginales.

Estro

El término **estro** procede del griego *oistros*, que significa deseo imperioso. Es la fase del ciclo estral comprendida desde la aceptación hasta el rechazo del macho por la hembra. En la perra tiene una duración media de 9 días, aunque existen fluctuaciones desde 24-48 horas hasta varios días.

Acontecimientos hormonales

Desde el punto de vista hormonal, se caracteriza porque los estrógenos, que en la fase anterior se incrementaban hasta llegar a un valor máximo (60-70 pgr/ml), 1-2 días antes del denominado **brote preovulatorio de la LH**, empiezan a descender, lo cual representa un reflejo de la maduración de los folículos. Asimismo, las células intersticiales ováricas comienzan la luteinización y secretan progesterona. Como consecuencia del descenso de los estrógenos y de la elevación sostenida en los niveles de la progesterona, se producen dos hechos fundamentales: uno se refleja en la conducta de la perra, la cual va a aceptar al macho; en segundo lugar, se provoca un efecto *feedback* positivo en el eje hipotálamo-hipófisis que da lugar a la onda preovulatoria de la LH, de una duración aproximada entre 12-24 horas. Así, la tasa de progesterona se eleva por encima de los niveles basales (1 ngr/ml) antes de que tenga lugar la liberación masiva de la LH, ya que las células, capaces de sintetizar y secretar progesterona tras la luteinización, son funcionales antes de que se forme el cuerpo lúteo.

La onda de LH inicia la ovulación, es decir, la rotura de la pared de los folículos maduros con la consecuente liberación de los óvulos en forma de oocitos primarios inmaduros a través de la fosa ovulatoria, que es una dilatación de la pared del folículo maduro. A continuación, se produce una reorganización celular de la pared del folículo luteinizado, lo que da lugar a la formación del cuerpo lúteo funcional con actividad secretora de progesterona. Los folículos que no ovulen sufren un proceso degenerativo denominado **atresia folicular**. Así, se origina la elevación rápida (1-3 semanas) en los niveles de progesterona en el estro.

En resumen, el día 1 del estro se produce la caída de los estrógenos a niveles basales (8-15 pgr/ml) y la elevación de progesterona. El día 2 tiene lugar la onda preovulatoria de la LH. Entre los días 4-7 se produce la ovulación, con la consecuente formación del cuerpo lúteo. Finalmente, entre los días 5-9 tiene lugar la maduración de los oocitos primarios en oocitos secundarios con capacidad de ser fertilizados. Hay que reseñar que la perra tiene al nacer unos 700.000 óvulos, en la pubertad se reduce su número a 250.000 y a los 5 años solamente posee unos 50.000. A diferencia de la mayoría de los de mamíferos, los oocitos de la perra se encuentran como células germinales en el momento de la ovulación. Así pues, la perra es receptiva a la monta mientras los oocitos inmaduros están presentes en el oviducto. La penetración del espermatozoide puede producirse en estas células inmaduras, siendo dicho acontecimiento un factor favorecedor de los procesos meióticos madurativos de las mismas.

Signos clínicos

En la conducta, el estro se manifiesta por una creciente receptividad al macho. La perra se suele agachar, muestra el perineo, desplaza la cola hacia un lado descubriendo la vulva. Asimismo, se incrementa la tensión en las extremidades posteriores con el objeto de aguantar el peso del macho. La vulva se encuentra flácida y blanda para favorecer la penetración. El ovario presenta cuerpos lúteos sobre su superficie, redondeados u ovoides, y de color rosa asalmonado brillante. Las secreciones vaginales, en muchos casos, siguen siendo hemorrágicas, aunque en ocasiones pierdan color adquiriendo un tono amarillo pajizo. Es característico que la perra en el estro tenga incrementados sus niveles de glucosa en sangre, debido a que las altas concentraciones de progesterona provocan un antagonismo insulínico, lo cual produce un aumento de la glucosa extracelular y la glucosa plasmática.

La imagen celular se caracteriza porque entre el 80 al 100 % del material celular corresponde a células superficiales con núcleos rudimentarios o anucleadas. No se encuentran neutrófilos en esta fase del ciclo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Metaestro o diestro

El rechazo hacia el macho marcará el fin del estro y el comienzo de la siguiente etapa del ciclo estral. En la perra tiene una duración media de 57 días.

Acontecimientos hormonales

El diestro se caracteriza por la presencia de elevadas tasas de progesterona debido al funcionamiento de los cuerpos lúteos recién formados. Así, en el primer día del diestro nos encontramos concentraciones de 5 ng/ml, que a las 2-3 semanas alcanzarán su valor máximo (15-90 ngr/ml); a continuación se produce un descenso y una posterior fase de meseta (con niveles aproximados entre 4-16 ng/ml) con una duración de 1-2 semanas. No existen diferencias significativas en las tasas de progesterona entre los diestros gestacionales y no gestacionales, aunque diversos estudios ponen de manifiesto que los cuerpos lúteos de los diestros gestacionales son más sensibles a la acción luteínica de las prostaglandinas que los cuerpos lúteos de los diestros no gestacionales. Así, en el caso de los diestros no gestacionales, la disminución en los niveles de progesterona hasta valores basales (0,5 ng/ml) se origina de forma más gradual que en los periodos de gestación. En lo referente a los estrógenos, al inicio del diestro se mantienen a niveles basales (8-15 pgr/ml) para elevarse ligeramente (20-25 pg/ml) coincidiendo con la caída de las tasas de progesterona, como consecuencia de la degeneración de los cuerpos lúteos. Tanto la FSH como la LH tienen un papel poco relevante durante este periodo del ciclo estral. Finalmente, en este periodo la prolactina actúa como factor luteotrófico, favoreciendo la actividad de los cuerpos lúteos funcionales.

Signos clínicos

En lo que se refiere a la conducta, el perro es rechazado, pero si este se muestra muy agresivo, la hembra puede permitir la monta en los días 1-2 del diestro. El ovario presenta cuerpos lúteos en su superficie, mientras que el útero muestra una hipertrofia de las estructuras glandulares, así como una ligera congestión.

La imagen celular se caracteriza por la aparición de células parabasales, células intermedias y un 20 % de células superficiales. Existe una infiltración masiva de neutrófilos coincidiendo con la tasa máxima de progesterona, así como de células metastrales (células de tipo intermedio que presentan en su citoplasma 1 o 2 neutrófilos) y células espumosas (células intermedias con burbujas de gas en su citoplasma).

Anestro

Es la fase de reposo sexual, pero no de silencio hormonal, ya que de hecho existen fluctuaciones hormonales tanto de las gonadotropinas hipofisarias como de las hormonas esteroideas ováricas. En caso de que la perra se encuentre preñada, esta fase se inicia con el parto y finaliza con la llegada de una nueva fase folicular (proestro). Tiene una duración aproximada de 4-4,5 meses.

Acontecimientos hormonales

El anestro se caracteriza por la existencia de elevaciones esporádicas de la LH. Estos incrementos transitorios y bruscos conducen a dos episodios breves, pero potentes (uno justamente antes del proestro y otro momento antes de la ovulación). Estas ligeras elevaciones de la LH parecen representar un mecanismo afinador necesario para la coordinación del desarrollo folicular en ciertos períodos, como son el apareamiento, la ovulación y la fertilización. De esta manera se origina el desarrollo de un número significativo de folículos que no alcanzan una madurez completa y que liberarán pequeñas cantidades de FSH. Estos folículos no experimentan una luteinización y, por tanto, sufren un proceso degenerativo (**atresia folicular**). Como consecuencia del desarrollo folicular se originan pequeñas ondas de estrógenos de corta duración que descienden antes del proestro. En el anestro existen niveles basales (0,5 ng/ml) de progesterona que no varían de manera significativa.

Signos clínicos

Externamente no existen diferencias entre una perra en anestro y una perra ovariectomizada, aunque sí a nivel hormonal, ya que la perra vacía tiene elevadas concentraciones de FSH (50-400 ng/ml) debido a la falta de mecanismos *feedback* negativos reguladores de la liberación de las gonadotropinas hipofisarias. Sin embargo, la LH presenta niveles basales (inferior a 2 ng/ml). La tasa de estradiol es variable, pero con valores modestos (5-10 pg/ml). La mucosa vaginal aparece adelgazada y enrojecida con capilares visibles.

El índice apoptótico y el porcentaje de células epiteliales degeneradas son altos en la mitad de la fase lútea, bajan en el anestro temprano y están ausentes hacia el día 120. La imagen celular, en esta fase de reposo sexual, se caracteriza por la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

presencia de un escaso número de células parabasales, intermedias y espumosas (son células intermedias cuyo citoplasma presenta burbujas de gas), así como, algún neutrófilo.

CONDUCTA SEXUAL EN PERROS

En los perros la conducta sexual se manifiesta en estadios muy tempranos. Así, en los machos puede ser reconocida a las 3-4 semanas de vida. Los cachorros montan a sus hermanos, de cualquier sexo, realizando movimientos pélvicos. Las hembras raramente muestran un comportamiento de monta. En la conducta sexual canina existen dos períodos claramente diferenciados: el cortejo y la copulación.

Cortejo

Consiste en el juego amoroso previo a la cópula. Esta conducta es iniciada por el macho, el cual se siente atraído por las feromonas presentes en las secreciones vaginales y en la orina de la hembra. El macho olfatea el hocico, el cuello, las orejas y la región perineal, y lame la región vulvar. En ocasiones, apoya la cabeza o una pata en el lomo de la perra. Asimismo, es característico la persecución, el forcejeo y la micción, pero la hembra evita en todo momento la monta.

Copulación

Tiene lugar en la fase de estro. El macho se enganchará a las nalgas de la perra con sus miembros anteriores por delante de la articulación de la cadera. El cortejo precede a la copulación como norma general. Es característico que la penetración se realice sin erección peneana mediante movimientos pélvicos agresivos y con la ayuda del hueso peneano, específico del perro. Una vez en el interior del receptáculo vaginal, se produce la erección del pene, así como la congestión del glande, y los movimientos pélvicos serán cada vez más agresivos hasta que se produce la eyaculación de la primera fracción del eyaculado (a los 15-60 segundos de la penetración), de tipo preespermático, transparente, muy pobre en espermatozoides y aportado por las glándulas seminales. A continuación, el perro desmonta levantando un miembro posterior por encima del lomo de la perra, se produce un giro de 180º en la base del pene imposibilitanto su exteriorización debido a la congestión del glande, lo que da lugar a la denominada posición de **cola en cola, estado de abotonamiento o unión interna**, cuya duración es variable entre 5 y 60 minutos. A los 2-5 minutos de la penetración se produce la eyaculación de la segunda fracción espermática (aproximadamente de 16 ml), de aspecto lechoso y muy rica en espermatozoides. El resto del eyaculado tiene un contenido escaso de espermatozoides. El volumen total de eyaculación del perro es aproximadamente de unos 40 ml.

Existen diversos factores que van a afectar a la conducta sexual canina:

a) **La vida en sociedad.** Estudios realizados en perros beagle muestran un porcentaje de éxitos en la cópula significativamente mayor en perros que se encontraban en contacto con sus congéneres, que en los perros mantenidos en condiciones de semiaislamiento.
b) **El domicilio.** La hembra va a escoger al macho dominante y este expresa su dominio en su territorio; por eso en todos los programas de reproducción en cánidos se recomienda que la hembra sea llevada al lugar donde se encuentra el macho.
c) **La experiencia.** Los machos prepúberes intentan montar a la hembra de manera incorrecta (por los flancos, por la cabeza, etc.). Las perras vírgenes muestran un período de cortejo más prolongado que las hembras experimentadas.
d) **Otros factores,** como la fuerte intensidad lumínica y los ruidos estridentes, afectan negativamente a la copulación.

FERTILIZACIÓN EN PERROS

La fertilización consiste en una serie de interacciones entre el espermatozoide y el óvulo que conducirán a su unión y a la combinación de sus genomas. La penetración del espermatozoide en el óvulo se produce como consecuencia de:

1º Factores de tipo mecánico. Así, la penetración se produciría como consecuencia del estiramiento del filamento acrosómico, el cual es utilizado como un arpón que se ancla en la membrana vitelina. A este proceso se le denomina **reacción acrosómica**. Una vez producida dicha reacción se origina la pérdida de la capacidad fertilizante del espermatozoide.
2º Presencia de sustancias líticas (lisinas) en el acrosoma, que disuelven la capa de células del *cumulus oophorus* que envuelve al ovocito.

Asimismo, para que el espermatozoide adquiera la capacidad de penetración es indispensable tanto

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

un proceso de maduración en el interior del testículo (epidídimo), como un proceso de capacitación en el interior del tracto reproductor femenino.

Maduración de los espermatozoides

Los procesos de maduración incluyen dos fases fundamentales, como son:

1. Diferenciación de las células germinales (espermatogonias) a espermatocitos de segundo orden, la cual está regulada por la FSH liberada por la hipófisis del macho.
2. Paso de espermatocito de segundo orden a espermatozoide con capacidad de penetración (maduración propiamente dicha). Esto ocurre a cargo de la testosterona. Por tanto, es necesaria la maduración del eje hipotálamo-hipófisis del macho, que se manifiesta por la liberación de gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH).

La LH actúa en las **células de Leydig**, dando lugar a la síntesis de testosterona, la cual regulará, a su vez, la liberación de la LH. La FHS actúa en las **células de Sertoli**, que sintetizan inhibina, que establecerá un mecanismo de retroalimentación negativa en la liberación de la FHS hipofisaria (figura 73.2). Finalmente, los espermatozoides liberados de los túbulos seminíferos atraviesan la *rete testis* y llegan al epidídimo, donde se producen cambios tanto morfológicos como bioquímicos en el espermatozoide que dan lugar a su maduración completa en el interior del testículo. Estos procesos de maduración incluyen:

1. Una mayor permeabilidad de la cabeza del espermatozoide al Ca^{2+}, ya que son necesarias elevadas concentraciones de Ca^{2+} para que tenga lugar la reacción acrosómica.
2. Fusión de la membrana plasmática y de la vaina acrosómica externa, que da lugar a **uniones gap**, a través de las cuales se difunde el contenido acrosómico.
3. Activación de la adenilato ciclasa espermática, ya que es necesaria la fosforilación proteica para la motilidad de los espermatozoides.
4. Finalmente, se da la transformación de proacrosina inactiva en acrosina activa.

La maduración y viabilidad de los espermatozoides depende de la testosterona, la cual mantiene y promueve la función normal del epidídimo. La capacidad de fertilización se alcanza con la llegada del esperma al segmento distal del epidídimo, donde se almacena antes de la eyaculación.

Capacitación espermática

Tiene lugar en el útero de la perra. El espermatozoide tiene una vida media en el tracto reproductor de la perra de 4-6 días, necesitando un período de 7 horas para que tenga lugar la **reacción acrosómica** y la adquisición de motilidad hiperactivada, la cual puede aumentar la capacidad de penetración en la zona pelúcida del oocito. No están claros los factores que promueven los cambios en los espermatozoides, pero altos niveles de estrógenos favorecen la capacitación espermática, mientras que, por el contrario, altas concentraciones de progesterona inhiben dicha capacitación. Asimismo, determinadas sustancias liberadas en la ovulación, como son el fluido folicular y el *cumulus oophorus*, un revestimiento de células granulosas foliculares y una matriz de mucopolisacáridos durante su transporte hasta el lugar de fertilización, pueden facilitar y disparar la reacción acrosómica, pero no son indispensables para la misma.

En lo referente a los oocitos, estos son liberados en la ovulación como consecuencia de la liberación masiva de la LH en el segundo día del estro en la hembra. Estos oocitos son liberados simultáneamente en forma de oocitos primarios, necesitando un período de maduración de 24-48 horas para transformarse en oocitos secundarios con capacidad para ser fertilizados por el espermatozoide. A continuación, los oocitos son transportados a las zonas distales del oviducto en tres etapas principales, que comprenden:

1º Paso del oocito al extremo distal del oviducto.
2º Transporte a través de la ampolla oviductal con un período de retención en la unión ampolla-istmo, en donde tiene lugar la fertilización.
3º El embrión atraviesa el istmo oviductal de la unión útero-tubal antes de entrar en la cavidad uterina hacia el día 7-12 después de la fertilización, en fase de mórula, la cual evoluciona a la forma de blastocisto de flotación libre antes de la implantación en la mucosa uterina.

El tránsito del oocito depende de la actividad contráctil de los ovarios y del oviducto, de la actividad ciliar de la fimbria oviductal y de las propiedades físicas de los revestimientos de los oocitos. Las contracciones uterinas están relacionadas con cambios en las concentraciones de hormonas gonadales esteroideas, las cuales afectan a la actividad ciliar. Los oocitos están revestidos por el *cumulus oophorus*, ya que la interacción entre el *cumulus* y el epitelio ciliar del oviducto genera las contracciones de la musculatura lisa de la pared oviductal.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

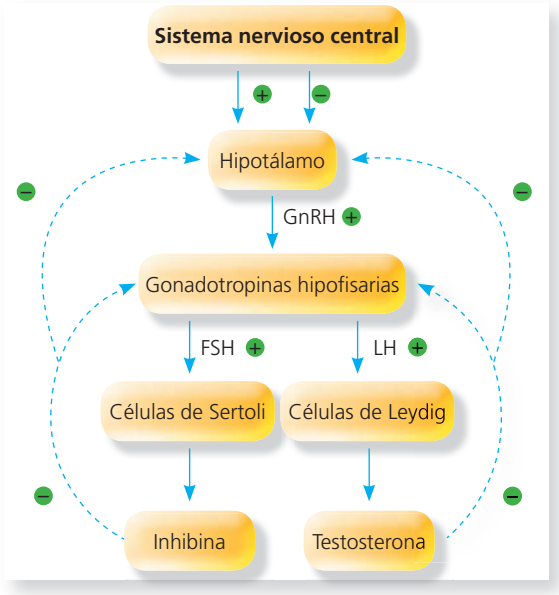


Figura 73.2 Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal del macho.

El espermatozoide, ayudado por la hialuronidasa y otras hidrolasas acrosómicas, atraviesa el *cumulus oophorus*. La interacción inicial entre el espermatozoide y la zona pelúcida supone un reconocimiento específico de la zona, pero no se conoce la naturaleza específica de esos receptores ni el modo de penetración. Una vez que atraviesa la zona pelúcida, la fusión con el oolema se realiza en un corto período de tiempo.

Entre los días 15-17 después de la fertilización, aparecen zonas edematosas en la mucosa endometrial, donde se implantará el embrión entre los días 17-21. Los embriones se implantan en los cuernos uterinos independientemente del ovario que ovula. Existe una relación entre el porcentaje de éxito en la fertilización y el día en que tiene lugar la cópula. Así, cuando esta se produce entre los días 0-5 que siguen a la onda de la LH, se puede llegar a un 95 % de éxitos en la concepción. Cuando se produce la cópula el día 6 del estro, se alcanza un 65 %, porcentaje que se reduce drásticamente a un 0-5 % cuando la monta tiene lugar a los 10 días de la onda de la LH. Finalmente, una vez producida la implantación del embrión, en forma de blastocisto de flotación libre en la mucosa de la pared uterina, comienza el período de gestación.

GESTACIÓN EN PERRAS

La gestación se define como el período de desarrollo intrauterino referido, en primer lugar, a la nutrición del feto en crecimiento y a las adaptaciones maternas dirigidas a este fin. En la perra tiene una duración media de 65 ±1 días tras la monta. Existen fluctuaciones dependiendo del tamaño de la raza; así, perras de tamaño pequeño presentan un período de gestación de 57-58 días del diestro, mientras que en las perras grandes tiene una duración de 56-57 días.

Acontecimientos hormonales

A nivel hormonal, son necesarias altas concentraciones de progesterona para el mantenimiento de la gestación, siendo, por tanto, necesaria la presencia de cuerpos lúteos funcionales con actividad secretora de progesterona. En el primer día del diestro son característicos niveles de 5 ng/ml, que ascienden rápidamente a valores de 15-90 ng/ml a las 2-3 semanas; posteriormente se produce un descenso y una fase de meseta con niveles aproximados de 4-16 ng/ml, que descenderán bruscamente a valores de 2 ng/ml 36-48 horas antes del parto. Elevados niveles de progesterona son indispensables para la hipertrofia e hiperplasia de las estructuras glandulares endometriales, para el mantenimiento de las membranas placentarias (amnios, corion y alantoides), así como para impedir las contracciones de la pared miometrial.

En la perra no existen diferencias significativas en las concentraciones de progesterona entre diestros gestacionales y no gestacionales, por lo que el diagnóstico hormonal no es adecuado para la determinación del posible estado gestacional, a diferencia de lo que ocurre en la mujer y la yegua, en donde se encuentran incrementados los niveles de la hormona inductora de la superovulación (gonadotropina coriónica PMSG) en la gestación.

La prolactina constituye el segundo factor luteotrófico, es decir, favorece el mantenimiento del cuerpo lúteo, así como la síntesis láctea (desarrollo de las glándulas mamarias). La prolactina incrementa sus niveles hacia la mitad de la gestación, coincidiendo con el descenso de progesterona, y alcanza su nivel máximo el día del parto (figura 73.3).

Las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) no presentan variaciones significativas con respecto a los diestros no gestacionales, aunque su nivel es más elevado que en otras fases del ciclo estral (proestro y estro).

Signos clínicos

Al comienzo de la gestación la mucosa vaginal se encuentra seca, mientras que hacia la segunda mitad de la gestación la vulva aparece edematosa y congestiva. En el cérvix se produce la secreción de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

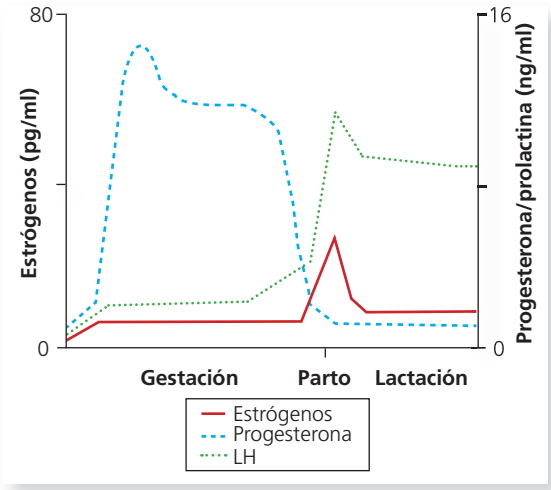


Figura 73.3 Variaciones hormonales durante la gestación y el parto en la perra (65 ± 1 días postfertilización).

un moco viscoso que sella el canal cervical, el cual se licúa con la llegada del parto.

En cuanto al útero, se produce una gradual acomodación al crecimiento de los fetos, manteniéndose el miometrio inactivo para impedir la expulsión prematura. El desarrollo uterino tiene lugar en tres fases claramente diferenciadas: proliferación endometrial, crecimiento y estrechamiento miometrial. La proliferación endometrial tiene lugar previamente a la implantación del blastocisto, caracterizándose por una sensibilidad progestacional preparatoria del endometrio. El crecimiento uterino tiene lugar a continuación de la implantación del embrión en la mucosa uterina. Dicho crecimiento incluye hipertrofia muscular, incremento en el tejido conectivo, elementos fibrilares y contenido de colágeno. En el ovario se encuentran cuerpos lúteos funcionales con actividad secretora de progesterona, los cuales irán involucionando a medida que se aproxima el parto. Los ligamentos pélvicos sufrirán una relajación gradual durante la gestación, existiendo una máxima distensión de los mismos en las 12-24 horas previas al parto.

Reconocimiento materno de la gestación

Este hecho está relacionado con la liberación de una sustancia estrogénica por parte del embrión, la cual favorece el mantenimiento del cuerpo lúteo y, por tanto, la gestación al impedir la actividad luteolítica de las prostaglandinas (PGF_2) liberadas por el endometrio gestante. No se conoce el mecanismo en la perra, aunque parece estar relacionado con la supresión de los pulsos de prostaglandinas que se producen en los primeros estadios de la gestación.

Placentación

La placenta de la perra es de tipo endoteliocorial, zonal y decidua. Así, en dicha placenta se pone en contacto el endotelio de los vasos endometriales con el corion fetal. La placenta es expulsada en el momento del parto, dejando al descubierto los vasos endometriales y existiendo una pérdida moderada de tejidos maternos. El amnios contiene al feto, que flota libremente en la cavidad alantoidea unido por un pedúnculo umbilical. En el día 23 de la gestación se observa la presencia de estas membranas placentarias y hacia el día 35 se puede ver la morfología canina.

La placenta favorece el intercambio materno-fetal de aminoácidos, azúcares y vitaminas hidrosolubles. Tiene, asimismo, una función endocrina mediante el aporte de hormonas y, finalmente, una función inmunitaria a través de proteínas plasmáticas y anticuerpos.

Sintomatología de la perra gestante

- Hacia el día 30-40 de la gestación el útero puede experimentar un repliegue, originando molestias en la perra.
- Normalmente existe una ligera leucocitosis y anemia normocítica-normocrómica.
- Aumento del apetito y peso.
- Incremento del volumen plasmático.
- Hipercolesterolemia e hiperproteinemia.
- Aumento de actividad de los factores de coagulación VII, VIII, IX y XI.

Diagnóstico de la gestación

No existen gonadotropinas específicas del estado gestacional en sangre y orina, a diferencia de lo que ocurre en la mujer y la yegua con la PMSG (gonadotropina coriónica). Por tanto, el veterinario deberá recurrir a otros métodos para el diagnóstico de una posible gestación, como son la palpación que se realiza entre los días 30-35 de la gestación y la utilización de ultrasonidos (*Doppler*), los cuales permiten oír el latido cardíaco fetal. Asimismo, se utiliza la determinación por radioinmunoensayo de relaxina, la cual experimenta una elevación paulatina hacia la mitad de la gestación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tamaño de la camada

Depende de varios factores, como son:

1º La raza. Razas pequeñas tienen entre 1 y 4 cachorros, mientras que las razas grandes de 8 a 12 cachorros.
2º El estado nutricional.
3º La presencia de ciertos tipos de endocrinopatías recurrentes.
4º La concentración de espermatozoides (entre 200 a 800 millones por eyaculado).

PSEUDOGESTACIÓN EN PERRAS

Es un hecho clínico de especial importancia en la perra y se define como la exageración de un diestro no gestacional normal. Cursa con una sintomatología típica de la hembra gestante (aumento de apetito y de peso y con existencia de contracciones uterinas, dilatación abdominal y expulsión de leche). La perra se autoestimula la bajada de leche mediante el lamido de sus pezones.

A nivel hormonal, se caracteriza por altos niveles de progesterona, cuyas concentraciones descienden a valores basales en un período que oscila entre 1-3 semanas, por lo que estas falsas gestaciones no necesitan ningún tipo de tratamiento, aunque sí se recomienda la colocación de un collar isabelino para evitar la expulsión de leche. Asimismo, es recurrente la administración combinada de estrógenos y progesterona para la reducción de los niveles de esta última.

PARTO EN PERRAS

La evolución fisiológica del estado de gestación supone la aparición del parto, que se define como un proceso fisiológico por el cual el útero gestante expulsa el feto y la placenta del organismo materno.

Acontecimientos hormonales

El parto es desencadenado como consecuencia de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis fetal. Así, la neurohipófisis del feto libera hormona adrenocorticotropa (ACTH), que actúa en la corteza adrenal liberando glucocorticoides; estos sintetizan y secretan estrógenos, originándose un incremento de estrógenos en la relación estrógenos/progesterona, lo que da lugar a una sensibilización del endometrio. A su vez, el endometrio sintetiza prostaglandina $F_{2\alpha}$, que va a actuar principalmente como factor luteínico, degenerando el cuerpo lúteo y cesando, por tanto, la secreción de progesterona (la relación estrógenos/progesterona se incrementa a favor de los estrógenos).

Existe un mecanismo dependiente de la oxitocina en la síntesis de prostaglandinas responsable del inicio de las contracciones miometriales. La oxitocina, sintetizada en el núcleo supraóptico del hipotálamo, favorece las contracciones miometriales indirectamente a través de mecanismos de síntesis de prostaglandinas ($PGF_{2\alpha}$).

Las prostaglandinas, producidas por el miometrio y la placenta, ejercen su función en la zona, o inmediata vecindad, donde han sido sintetizadas. Los estrógenos y la progesterona influyen en la motilidad uterina a través de la liberación de prostaglandinas $PGF_{2\alpha}$, las cuales interactúan con la vía de la adenilato ciclasa, enzima que cataliza el paso de ATP a AMPc, disminuyendo, por tanto, los niveles de AMP_C y causando la contracción miometrial (figura 73.4). Asimismo, los niveles elevados de estrógenos favorecen la dilatación cervical. El parto se inicia como consecuencia de la regresión del cuerpo lúteo, produciéndose el cese de la secreción de progesterona.

La prolactina se incrementa hacia la segunda mitad de la gestación, alcanzando su valor máximo el día del parto y un día después. Dicha gonadotropina actúa como factor luteotrófico (mantenimiento del cuerpo lúteo), así como en el comportamiento materno, favoreciendo el desarrollo mamario.

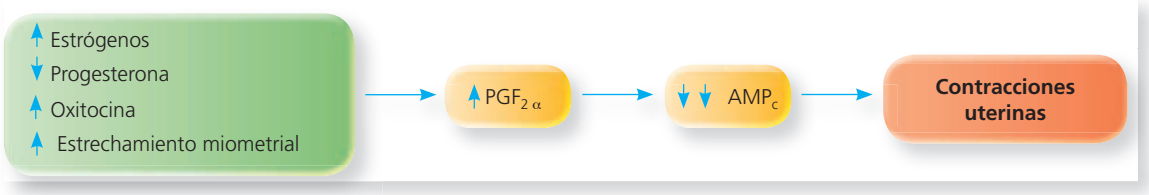


Figura 73.4 Factores desencadenantes del parto en la perra.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Otra hormona de especial importancia es la relaxina, producida por el folículo ovárico, la placenta y el útero. La relaxina favorece la distensión del ligamento colágeno interpúbico, la separación de los huesos púbicos y la relajación cervical y vaginal. Asimismo, interviene junto a los estrógenos en el desarrollo mamario.

Finalmente, el cortisol se eleva 1 día antes del parto y disminuye el mismo día del parto. Se eleva como consecuencia del estrés a que está sometida la perra, y favorece la síntesis de prostaglandinas por parte de la placenta.

Estadios del parto

Existen tres períodos claramente diferenciados, que se denominan:

- **Estadio 1.** Período comprendido desde la aparición de las contracciones uterinas hasta la máxima distensión cervical. Tiene una duración media de 6 a 12 horas y en este período la perra se encuentra inquieta, nerviosa, se suele aislar y en ocasiones se marea.
- **Estadio 2.** Período que abarca desde la máxima distensión cervical hasta la expulsión del feto.
- **Estadio 3.** Comprende desde la expulsión del feto hasta la expulsión de la placenta y tiene una duración de 10 a 15 minutos. Las fases 2 y 3 se intercalan. Posteriormente, la perra lamerá las membranas placentarias y desgarrará el cordón umbilical.

Es característico que exista una disminución de la temperatura rectal entre 1-1,5 °C (<37,7 °C) cuando se va acercando el parto (24-36 horas antes del mismo), como consecuencia del descenso brusco de los niveles de progesterona.

CICLO ESTRAL EN GATAS

La gata es una hembra poliéstrica estacional de ovulación inducida, cuyo ciclo estral se caracteriza por la presencia de 4 fases: **proestro**, **estro**, **metaestro** y **anestro**, así como una fase adicional denominada **interestro** o **intervalo no estral**.

Proestro

Es el período comprendido entre la atracción del macho por la hembra y su monta. Esta fase se caracteriza por el desarrollo folicular, con la consecuente síntesis y secreción de estrógenos. Tiene una duración variable, entre 12 y 48 horas, y frecuentemente pasa desapercibido debido a que las manifestaciones clínicas, como son la lordosis y el frote de cabeza y cuello, suelen ser muy sutiles.

En el aspecto hormonal, se caracteriza por una elevación brusca de estrógenos (>20 pg/ml), a diferencia de la perra, en la que se produce dicho aumento paulatinamente. Los cambios que se originan tanto en la vagina como en la vulva son menos evidentes que los que se producen en la perra. Además, la citología vaginal no es un método que se suele utilizar en la gata debido a que entra en celo de forma repentina, aunque, no obstante, presenta un incremento del porcentaje de células superficiales desde un 10 %, el primer día del proestro, hasta el 100 %.

Estro

Tiene una duración media de 7 días, con un rango que varía de 1-21 días, alcanzándose la máxima concentración de estrógenos hacia el día 5, con valores entre 20-50 pg/ml, para posteriormente descender hasta valores basales. La gata experimenta varios estros en una misma estación reproductora. Estos períodos estrales están relacionados con fases foliculares recurrentes y se caracterizan por la existencia de picos de estrógenos que de forma inmediata retornan a niveles basales (figura 73.5). Por este motivo, la gata presenta ondas de crecimiento, maduración y degeneración folicular de forma secuencial, proceso que es similar a lo acontecido en la coneja. Diversos estudios sugieren la posible influencia de la GnRH sobre los centros que controlan el comportamiento sexual, favoreciendo, así, la receptividad sexual.

El frotis vaginal se caracteriza por la ausencia de detritus celulares y de moco vaginal, así como por una elevación del porcentaje de células superficiales tanto nucleadas (20-40 %), como anucleadas (40-60 %).

Conducta sexual

En el estro, la conducta es similar a la observada en el proestro, con lordosis y fricción de cabeza, cuello y lomo de forma reiterada e incremento de la frecuencia miccional. Cuando la gata es abordada por el macho, automáticamente detiene sus volteretas y desvía la cola hacia un lado mostrando la región perineal. El macho la sujetará por el cuello produciéndose la penetración y eyaculación muy rápidamente. Las 2/3 partes del pene del gato presentan sobre su superficie papilas cornificadas (100-200) de 0,75-1 mm dirigidas hacia la base del mismo. El desarrollo de estas papilas tiene lugar en

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

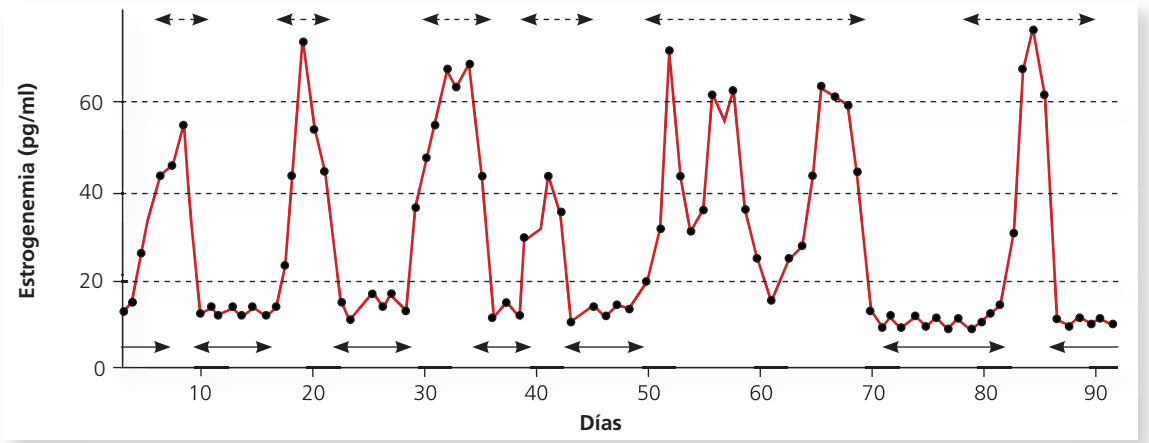


Figura 73.5 Patrón de secreción estrogénica producida como consecuencia de la intensa actividad folicular ovárica de la gata. (◄- -►) Períodos estrales que se corresponden con los aumentos bruscos de la estrogenemia. (◄——►) Períodos interestrales.

la madurez sexual (a los 9 meses de edad) y su fricción origina un estímulo para la ovulación. Las células de Leydig maduran a los 5 meses de edad. El volumen de eyaculado oscila entre 0,02 y 0,12 ml, con una motilidad de los espermatozoides del 60-95 % y un pH medio de 7,4. Desde la mordedura del cuello hasta la penetración existe un período que oscila entre 0,5-5 minutos, mientras que la penetración suele durar 1-4 segundos.

El reconocimiento de la copulación depende de la reacción posterior al coito. Durante la penetración, la gata chilla y luego intenta desprenderse del macho; para ello, se gira por debajo de él y lo golpea con sus garras. Una vez liberada, la gata se echa sobre su flanco y se sacude con fuerza contra el terreno. Dichas manifestaciones se interrumpen con un lamido obsesivo del área genital. Esta reacción posterior tiene una duración variable (0,5-9 minutos) y, durante la misma, la hembra rechaza a cualquier macho, con bufidos y manotazos. El macho se aparea en un lugar conocido y durante la reacción posterior de la hembra suele mantener una llamativa pasividad, situándose en una posición alejada.

Interestro

La gata es una hembra poliéstrica que presenta diversas fases de receptividad sexual a lo largo del ciclo de actividad ovárica. Estas fases se asocian con ondas de función folicular, las cuales están separadas por breves períodos de inactividad sexual, posiblemente debidos a la ausencia de actividad hormonal ovárica. El interestro, por tanto, tiene lugar con posterioridad a la finalización de la actividad folicular y se caracteriza por una disminución brusca de las tasas de estrógenos (< 20 pg/ml) hasta alcanzar niveles basales. La duración del interestro es de 8 días, con un rango de variabilidad entre 3-15 días. Dicho período no parece verse afectado por el coito que no origina ovulación, mientras que su duración es más prolongada cuando la gata tiene ovulación inducida (pseudopreñez o preñez).

En el interestro, la gata no se muestra atractiva para el macho y en el frotis vaginal es característica la presencia de altos porcentajes de células epiteliales intermedias y superficiales nucleadas, así como la aparición de detritus.

Diestro

Es una fase que se caracteriza por los altos niveles de progesterona secretada por la actividad de cuerpos lúteos funcionales. La ovulación es inducida por el coito o, en su defecto, por la estimulación vaginal. La secreción de progesterona se produce a las 24-48 horas de la ovulación, alcanzando valores entre 1-2 ng/ml.

La inducción de la ovulación depende principalmente del contacto coital, de modo que se pueden presentar 4 estados diferenciados:

1. Un ciclo anovulatorio, en el cual no existe contacto con el macho.
2. Un ciclo anovulatorio, en el que existe un contacto insuficiente con el macho, bien sea porque se trate de contactos de escasa frecuencia o de contactos que tienen lugar en fases prematuras o tardías del ciclo.
3. Un ciclo de pseudopreñez como consecuencia del fracaso de la fertilización de los óvulos después del coito.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

4. La ovulación y fertilización con el posterior desarrollo de los fetos.

La estimulación vaginal, originada por el coito, provoca un incremento de la actividad neuronal hipotalámica que da lugar a la liberación de la GnRH. Esta hormona provoca la liberación masiva de la LH, que se produce con posterioridad a la estimulación vaginal. Las ondas de la LH se presentan a los 15 minutos del contacto coital, alcanzando los valores más altos 4 horas después de 8-12 copulaciones y disminuyendo a niveles basales a las 24 horas. Cada copulación origina la liberación de la LH, que puede ser suficiente o no para producir la ovulación.

Las copulaciones pueden durar varios días y las concentraciones de LH se incrementarán día tras día. La ovulación se produce a las 24 h después de la liberación rápida de la LH. Algunas gatas pueden no liberar cantidades adecuadas de LH para inducir la ovulación, a pesar de la existencia de repetidas cópulas. Posiblemente, la maduración intrínseca del folículo en desarrollo sea un requisito indispensable para que el estímulo ovulatorio sea efectivo. Por otra parte, la ovulación puede acontecer sin necesidad de penetración mediante palmadas sobre la grupa o la base de la cola, así como por la estimulación artificial de la vagina y/o cérvix.

Anestro

Es el período de reposo sexual, en el que no se produce la atracción del macho. El anestro en la gata tiene una marcada estacionalidad, comenzando en octubre y concluyendo en diciembre. Existe la posibilidad de retrasar el comienzo del anestro manteniendo a las gatas con luz artificial con ciclos de 12 horas luz/12 horas oscuridad, de esta manera, las gatas mantendrán una actividad ovárica constante durante todo el año.

Los niveles hormonales en el anestro son similares a los observados en el interestro prolongado, con valores basales de estrógenos y progesterona. En la citología vaginal, es característica la presencia de un 30 % de células superficiales nucleadas, un 40-70 % de células intermedias y un 10 % de células parabasales.

GESTACIÓN EN GATAS

Una vez producida la ovulación, los óvulos permanecen en los oviductos durante 5 o 6 días y es, a este nivel, donde se produce la fertilización. A continuación se produce la migración de un blastocisto de 8 células hacia el cuerno uterino, produciéndose la implantación entre los días 11-14 de la gestación. Su duración oscila entre 64-69 días, con un promedio de 66 días.

En el aspecto hormonal, las tasas de progesterona en sangre durante los días 14-20 son similares a las observadas en la gata pseudopreñada, siendo posteriormente más altas en las gatas gestantes. Las altas concentraciones de progesterona son un reflejo de la función lútea continua, así como de la progesterona sintetizada y secretada por la placenta. Hasta el día 50 de la gestación, la progesterona es sintetizada y secretada por el cuerpo lúteo para, a continuación, ser liberada fundamentalmente por la placenta (figura 73.6). En los últimos días de la gestación se produce una elevación de estrógenos y prolactina. El aborto se puede producir como consecuencia de un acortamiento de la fase lútea, pudiendo las gatas comenzar una nueva fase de actividad folicular transcurrida una semana. Después del destete, la aparición del estro se produce a las 3-4 semanas. El diagnóstico de un posible estado de gestación en la gata se lleva a cabo mediante la palpación abdominal, que se realiza entre los días 17-25, así como por medio de la ecografía, la cual nos permite un diagnóstico más precoz (los fetos son observados hacia el día 14-15).

Pseudogestación

Es un estado producido por una inducción ovulatoria con fracaso de la fertilización. Como en la preñez, en la pseudogestación la ovulación es seguida de la formación de cuerpos lúteos. La fase lútea de la hembra no preñada dura la mitad de la gestante, a diferencia de lo que sucede en otros carnívoros (perra). Así, la fase lútea no gestante más corta permite el retorno más rápido a un estado potencialmente fértil. El restablecimiento de la actividad ovárica felina puede comenzar a los 7-10 días de la pseudopreñez, mientras que en la perra son necesarios de 4-4,5 meses. La actividad lútea comienza el cuarto día después del primer día de la copulación y se mantiene 1-2 días por ovulación. Las tasas de progesterona se elevan por encima de valores basales (<0,5 ng/ml) como consecuencia de la actividad de los cuerpos lúteos funcionales, alcanzando valores que oscilan entre 5 ng/ml en el tercer día de la función lútea y 20 ng/ml hacia el día 35 (figura 73.6). La fase lútea dura 36-37 días, seguidos por un período interestral de 7-10 días.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

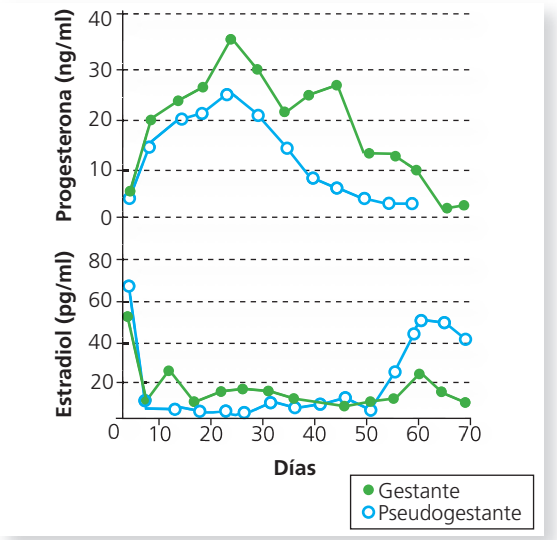


Figura 73.6 Variaciones hormonales de estrógenos y progesterona en gastas gestantes y pseudogestantes.

PARTO EN GATAS

La principal diferencia con la perra es la fuente de progesterona en las dos últimas semanas de gestación. Así, la gata dispone de progesterona placentaria, mientras que la perra únicamente dispone de progesterona secretada por el cuerpo lúteo. La disminución de la concentración de progesterona se produce simultáneamente a la caída de la temperatura rectal por debajo de 37,2 °C, apareciendo las contracciones uterinas entre las 12-36 horas siguientes.

El parto presenta tres estadios diferenciados:

- **Estadio 1.** Se caracteriza por contracciones uterinas y dilatación cervical.
- **Estadio 2.** En el que aparecen signos de inquietud, jadeo y salida del cachorro. El parto se completa entre las 2-6 horas después de la salida del primer cachorro.
- **Estadio 3.** Las membranas fetales son expulsadas, pudiendo ser, en muchas ocasiones, ingeridas por la gata.

BIBLIOGRAFÍA

- Concannon, P.W. "Reproductive cycles of the domestic bitch". *Anim Reprod Sci*. 2011; 124: 200-210.
- Farstad, W. "Current state in biotechnology in canine and feline reproduction". *Anim Reprod Sci.* 2000; 60: 375-87.
- Lamm, C.G.; Makloski, C.L. "Current Advances in Gestation and Parturition in Cats and Dogs". *Vet. Clin. Small Anim.* 2012; 42: 445-56.
- Linde-Forsberg, C. "Biology of reproduction of the dog and modern reproductive technology". En *The genetics of the dog*. 2001. Ruvinsky, A. y Sampson, J. (eds.).
- Reynaud, K.; Fontbonne, A.; Saint-Dizier, M.; Thoumire, S.; Marnier, C.; Tahir, M.Z.; Meylheuc, T. y Chastant-Maillard, S. "Folliculogenesis, Ovulation and Endocrine Control of Oocytes and Embryos in the Dog". *Reprod. Dom. Anim. 2012;* 47 (Suppl 6): 66-9.
- Root Kustritz, M.V. "Managing the reproductive cycle in the bitch". *Vet. Clin. Small Anim*. 2012; 42: 423-37, 2012.
- Tsutsui, T. y Stabenfeldt, G.H. "Biology of ovarian cycles, pregnancy and pseudopregnancy in the domestic cat". *J. Reprod. Fertil. Suppl*. 1993; 47: 29-35.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 74

Reproducción en animales de laboratorio

Pedro Luis Lorenzo González

Contenidos:

- **Características reproductivas, pubertad, ciclo estral, apareamiento, fecundación, desarrollo embrionario, gestación, parto, lactación, pseudogestación y biotecnología de la reproducción del ratón, rata, cobaya y conejo.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En la actualidad, los animales de laboratorio se emplean en investigación básica y control de la calidad de productos y son los vertebrados más utilizados, sobre todo los roedores (alrededor del 80 %), en experimentación. El conocimiento de los aspectos relacionados con la fisiología de la reproducción resulta imprescindible para lograr los fines que se persiguen. Uno de los puntos más críticos que hay que tener muy en cuenta en estas especies es que cualquier variación en la rutina del manejo y/o condiciones ambientales puede influir mucho en las variables fisiológicas reproductivas. Por ello, los animales deben estar con condiciones ambientales controladas, en alojamientos confortables y que no les ocasionen estrés. Generalmente también influyen en su reproducción otras variables como son la línea o cepa, la alimentación y las condiciones sanitarias. Todo ello, por tanto, debe tenerse en cuenta para que los experimentos puedan ser reproducibles y ofrezcan resultados válidos.

Estas especies se pueden considerar como animales de alta producción y, en muchas ocasiones, se encuentran en un estado en el que coinciden lactación y gestación, por lo que sus características reproductivas son particulares en esta situación fisiológica.

A continuación, se describen las características fisiológicas reproductivas del ratón, rata, cobaya y conejo y se da una breve reseña de la aplicación de las biotecnologías reproductivas.

RATÓN *(Mus musculus)*

Características reproductivas y pubertad

La ratona es una hembra poliéstrica continua que presenta ovulación espontánea. Las hembras son multíparas, por lo que se desarrollan varios fetos en una gestación.

Existe una elevada variabilidad entre cepas debido a la genética y a las condiciones externas de manejo, que hacen que haya diferencias en las condiciones ambientales y sociales, y esto repercute en la fisiología de la reproducción.

La aparición de los primeros ciclos estrales suele ser a las 4 semanas de edad, si bien se han detectado celos en animales más jóvenes (24 días). Al llegar a la pubertad, los ovarios presentan unos 3.000 folículos primordiales. La madurez sexual tiene lugar entre las 6-8 semanas de edad, aunque puede ser mucho más tardía (12 semanas) en algunas líneas y dependiendo de los factores ambientales. El periodo reproductivo máximo ocurre entre las 6 semanas y los 6 meses, aunque dependiendo de las líneas y genotipos se pueden utilizar hasta los 8-10 meses de vida e incluso pueden cubrirse hasta los 13-14 meses. La productividad disminuye después de los 5 partos. Pueden alcanzarse hasta 10 camadas por año si las condiciones son óptimas.

Ciclo estral

La duración del ciclo estral es 4-5 días. Como en otras especies, se divide en distintas fases: proestro, estro, metaestro y diestro. El momento del ciclo se puede detectar mediante el análisis de la apertura vaginal o por citología vaginal, y las características en las distintas fases del ciclo se muestran en la tabla 74.1.

Durante el ciclo estral aparecen cambios morfológicos en el ovario, oviducto y útero, así como cambios endocrinos. En la fase de proestro, los folículos presentan un tamaño de unos 380 µm y el útero se encuentra hiperémico e hidratado. Se produce un aumento de la secreción de LH al final de esta fase. Durante el celo, los folículos alcanzan un diámetro de aproximadamente 550 µm y se produce la ovulación, por lo que el oviducto se distiende y comienzan a aumentar los niveles de progesterona. Las glándulas están muy activas durante esta fase en el útero, la cual tiene una duración de 12 horas. En la fase de metaestro, el cuerpo lúteo está presente en el ovario y los embriones se hallan en su trayecto por el oviducto y, posteriormente, el útero. Las glándulas uterinas en este periodo son menos activas y el útero está menos hidratado y distendido, además de que hay degeneración del epitelio de la pared uterina. En el diestro, los folículos empiezan a crecer rápidamente para la siguiente ovulación. Comienza la regeneración uterina y las glándulas están poco activas.

Los cambios en estas fases están relacionados con el ciclo de luz diurna, que se controla por el eje hipotálamo-hipófisis y que influye sobre el ovario. Por ello, el manejo de los ciclos de luz/oscuridad puede servir para la sincronización de celos. El mantenimiento de ciclos de luz-oscuridad adecuados, como por ejemplo de 12 horas luz/12 horas oscuridad o 14 horas luz/10 horas oscuridad, facilita que haya ciclos estrales regulares. Normalmente, el pico de LH se produce entre las 4 y las 5 de la tarde del día del proestro, y la ovulación 12 horas después, entre la 1 y las 8 de la mañana del día del estro, lo que suele coincidir con la fase de oscuridad.

Otro componente a tener en cuenta es el factor social, debido a las feromonas que se detectan por el órgano vomeronasal y se decodifican por el bulbo olfatorio, donde además se memorizan. La

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 74.1 Características del ciclo estral en la hembra de ratón.

	Orificio vaginal	Frotis vaginal	Duración
Proestro	• Color rojo-rosáceo • Apariencia húmeda • Abierto • Desarrollo de pliegues longitudinales	• Células epiteliales nucleadas • Ocasionalmente leucocitos o epitelio cornificado	1-1,5 días
Estro	• Color más claro que en proestro • Abierto • Edema • Pliegues longitudinales prominentes	• Abundantes células cornificadas • Escasas células epiteliales nucleadas • No hay leucocitos	1 a 3 días
Metaestro	• Pálido • Menos edema • Restos celulares blancos	• Abundantes células cornificadas • Numerosos leucocitos • Escasas células epiteliales nucleadas	1-1,5 días
Diestro	• Pálido • Húmedo • Cerrado	• Moco • Menos células que en el resto de fases • Abundantes leucocitos • Ocasionales células epiteliales nucleadas	2 a 4 días

duración del ciclo estral es variable, en función de si los animales se alojan en grupo o individualmente. Las hembras alojadas individualmente en ausencia de machos suelen presentar ciclos anormalmente largos que, muy frecuentemente, se acompañan de una fase de diestro persistente. Por otro lado, las hembras alojadas en grupos de 5 aproximadamente, sin un macho, pueden entrar en diestro, anestro o quedar pseudopreñadas, que es lo que se conoce como efecto *Lee-Boot*. Esto sería debido a que se produce una inhibición de la FSH y un aumento de la LH. Otro efecto que tiene importancia en la reproducción de estos roedores es lo que se conoce como efecto *Whitten*, en el que la mayoría de las hembras expuestas a feromonas masculinas, que son andrógeno-dependientes, por ejemplo por la orina de un macho o al propio macho, muestran celo a las 3 noches de haber sido expuestas al estímulo. Estos efectos deben ser considerados en la práctica, ya que son útiles desde el punto de vista de la gestión de la reproducción en estos animales. Así, la sincronización de ciclo en las hembras alojadas en grupo es interesante para conocer el número de hembras que podemos tener preñadas en un periodo de tiempo y es útil para cubrir las necesidades del investigador.

Apareamiento, fecundación y desarrollo embrionario

El apareamiento se produce habitualmente en la fase de estro o celo. Es importante tener en cuenta la línea de machos con la que se realiza el apareamiento, ya que hay cepas que no son tan eficaces en las cópulas sucesivas debido al largo periodo de recuperación entre eyaculaciones (ejemplo: C57BL/6).

Es importante tener en cuenta algunas cuestiones de manejo en las jaulas de apareamiento para conseguir buenos índices reproductivos de acuerdo al máximo potencial fisiológico de la especie y línea genética. Así, se recomienda que las jaulas no estén en las partes superiores de los racks, para evitar que haya mucha luz, y no deben estar sometidas a mucho ruido, vibraciones u olores intensos. Deben manejarse muy cuidadosamente y despacio. Además, debemos de proveer de tubos de papel o similares para que se puedan esconder del macho y también material para poder hacer los nidos. El manejo de las hembras gestantes debe ser cuidadoso, evitando el contacto con los machos para evitar el bloqueo de la gestación. Esto es debido al llamado efecto *Bruce,* por el que se produce un bloqueo de la gestación en 48 horas cuando la ratona se expone a las feromonas de un macho extraño o al propio macho después de la cópula.

A las 12-36 horas tras el coito se puede visualizar el tapón vaginal, que consiste en una mezcla de espermatozoides y secreciones de las vesículas seminales y glándulas coagulantes del macho y que está presente de media 24 horas. La presencia del tapón vaginal es importante para conocer cuándo se ha producido el coito y prever los partos. El número recomendado de hembras por cada macho varía entre 2-4 y no es necesario retirar los machos con los que han copulado, ya que esto puede ayudar a la aparición del celo post-parto. Los oocitos son viables entre 10 y 15 horas tras la ovulación, y el número de oocitos ovulados está muy influenciado por la cepa. Cuando se produce la fecundación,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tiene lugar la reanudación de la meiosis y la formación y expulsión del segundo corpúsculo polar.

La deposición del semen es intrauterina y la fecundación tiene lugar en la ampolla del oviducto, siendo la unión útero-tubárica la que actuaría como un lugar de selección de los espermatozoides. Parece ser que esta función varía entre distintas cepas, entrando más espermatozoides en el oviducto en la cepa C57BL que los que llegan en la cepa C3H. Los espermatozoides son capaces de fecundar durante aproximadamente 6 horas, aunque pueden ser mótiles durante más de 14 horas.

En el desarrollo embrionario, a los 3,5 días tras la fecundación aparecen dos tipos celulares diferenciados en el blastocisto. Los embriones se implantan a los 4,5-5 días y se desarrollan en ambos cuernos uterinos. A los 6,5 días aparecen las tres capas germinales durante la gastrulación. A los 10,5 días del desarrollo embrionario están presentes casi todos los órganos.

Gestación, parto y lactancia

La gestación de las ratonas primíparas dura entre 18,5 y 19,5 días, con pequeñas diferencias entre cepas. En multíparas no lactantes, dura de 19 a 21 días, dependiendo de la cepa, si bien en animales lactando se retrasa la implantación de los fetos procedentes del coito en el celo postparto de 4 a 7 días. Este retraso puede hacer que la gestación se alargue desde unos pocos días hasta incluso 16 días.

Se puede detectar la gestación de forma temprana entre los días 7 y 10 mediante palpación. A partir del día 14 de gestación, los fetos se palpan fácilmente porque tienen el tamaño de un guisante, y el día 15 se puede observar un abdomen abultado y una apariencia en forma de "pera".

La placenta es de tipo endotelio-hemocorial. Es una placenta discoidal, circunscrita a una zona determinada de la vesícula embrionaria. Hacia el final de la gestación, se produce una regeneración de la mucosa, por lo que la placenta fetal queda únicamente unida a la materna por un pedúnculo que se desprende durante el parto. Esto posibilita la nueva fecundación e implantación en el sucesivo celo post-parto. La placenta sustituye al cuerpo lúteo, que involuciona, y es la responsable del mantenimiento de la gestación.

Lo recomendable es alojar 2-3 hembras preñadas juntas, con material para poder hacer los nidos y separadas de otras jaulas de apareamiento o de los machos. Deben estar tranquilas. Dos días antes del parto las mamas se distienden y los pezones se hacen más prominentes, se produce la relajación de la vulva, la apertura del orificio vaginal y hay una abundante descarga de moco por la vulva. Cerca del parto, unas 12 horas antes, los fetos descienden al canal del parto. Las hormonas implicadas en esta fase son la relaxina y la oxitocina. La relaxina se produce hacia el día 13 de gestación y facilita la separación de la sínfisis pubiana, mientras que la oxitocina parece no ser relevante en esta especie para el parto, según se ha demostrado con ratones *knockout* para oxitocina, pero sí parece ser importante para el preciso momento en el que comienza el parto. Existe una relación muy importante entre la oxitocina y las prostaglandinas, ya que la primera estimula la producción de prostaglandinas, principalmente por la decidua, cuando se une a su receptor y también favorece la contracción del miometrio. Al final de la gestación aumenta mucho la expresión del receptor de oxitocina en los tejidos y la inhibición farmacológica retrasa el parto, por lo que parece ser esencial para llevar a cabo un parto normal.

La mayoría de los partos suele ocurrir en la fase de oscuridad y dura unas 2 horas. Paren unas 10 crías por parto. Los recién nacidos suelen ser bastante inmaduros. Las ratonas presentan un buen comportamiento maternal y cuidan bien de sus crías desde el parto hasta el destete. No se debe molestar a los recién nacidos entre los días 0 a 3, para evitar canibalismo de la madre. Y en estas circunstancias, todos los recién nacidos suelen estar en un mismo nido, por lo que las hembras los alimentan de manera indiscriminada y se favorece la adopción. Las hormonas oxitocina y arginina-vasopresina son importantes en la regulación del comportamiento de agresión en las madres, para la defensa de sus crías en el periodo de lactación temprana. La calidad y cantidad de cuidado maternal puede afectar al peso en el momento del destete, a la aparición de la pubertad y a la respuesta al estrés en la vida adulta.

Se recomienda seleccionar las hembras antes del destete, para dejar 4-5 por madre y así mejorar la capacidad de crecimiento de las mismas alrededor de los 10 días postparto. El destete tiene lugar habitualmente a las 3 semanas, aunque varía con la cepa.

A las 16-24 horas del parto tiene lugar un celo postparto fértil, así que la gestación y la lactación pueden ser simultáneas si se aprovecha este celo fértil postparto, aunque esto puede suponer un retraso en la implantación de 3 a 7 días, como ya se ha mencionado, debido a los elevados niveles de prolactina que inhiben la secreción de gonadotropinas hipofisarias. La fertilidad es menor que la que se obtiene en un celo normal.

La lactación dura aproximadamente 21 días, siendo el pico de lactación a los 12-13 días

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

postparto. El estímulo principal es la succión de las crías para la secreción de oxitocina por la neurohipófisis, aunque parece ser que la arginina/vasopresina podría ayudar en este papel a la oxitocina. Otras hormonas importantes son, por un lado, la prolactina (Prl) -responsable de la lactogénesis y galactopoyesis- y, por otro, la hormona de crecimiento (GH), que actúa directamente en la glándula mamaria o vía activación del sistema IGF, contribuyendo también a la lactogénesis y galactopoyesis. La involución de la mama es debida a la disminución en los niveles de prolactina que controlan la muerte celular en la glándula mamaria y también el factor inhibidor de la lactación (FIL), que reduce la síntesis de leche en esta fase de involución.

Pseudogestación

Es poco frecuente y puede producirse debido al cruce con machos agotados, estériles o bien producirse por la realización de frotis vaginales. La duración es de 12 días (rango de 10-13 días), aunque depende sobre todo de la edad de la hembra. Se observan cambios similares a una gestación normal, con niveles elevados de progesterona, por lo que resulta indistinguible de una gestación normal. Entre los 7 y 8 días se produce la regresión de los cuerpos lúteos y la bajada de la concentración de progesterona plasmática.

Tabla 74.2 Datos reproductivos del ratón.

Hembras	
Pubertad (semanas)	4
Madurez sexual (semanas)	6-8
Ciclo estral (días)	4-5
Duración del celo (horas)	12
Tapón vaginal (horas)	12-36
Gestación (días)	18-21
Pseudopreñez (días)	12
Celo fértil postparto (horas)	14-28
Tamaño de la camada	10-12
Edad de destete (días)	21
Intervalo entre partos (semanas)	3,5-6
Periodo reproductivo (meses)	6-14
Machos	
Descenso testicular (días)	15-50
Pubertad (días)	35
Madurez sexual (semanas)	8-11
Espermatogénesis (semanas)	13
Periodo reproductivo (meses)	8

Macho

Alcanza la pubertad a los 35 días, y el descenso de los testículos se produce entre los 15 y los 50 días. La madurez sexual tiene lugar entre las 8-11 semanas de edad, aunque varía con la línea genética. El máximo periodo reproductivo ocurre entre las 8 semanas y los 8 meses. Suelen ser menos sensibles a los factores externos (fotoperiodo, temperatura, disponibilidad de alimento, feromonas) que las hembras. Se recomienda dejar periodos de descanso entre las montas (dos días/semana). Los machos suelen ser polígamos, aunque pueden hacerse también parejas (tabla 74.2).

La espermatogénesis en el macho dura aproximadamente 13 semanas. Una espermatogonia produce unos 120 espermatozoides, los cuales maduran en el epidídimo y se capacitan en el tracto reproductor de la hembra.

Los machos son muy territoriales y suelen delimitar el territorio mediante marcas de olor. Las feromonas sexuales se secretan habitualmente por la orina y se producen en las glándulas prepuciales. Como ya se ha mencionado, dichas feromonas son muy importantes en los ciclos reproductivos y en el comportamiento sexual. La duración del cortejo y el intervalo entre eyaculaciones depende de la cepa y puede ser desde horas, hasta días en algunas líneas, como por ejemplo la C57BL/6. Las señales olfativas, visuales y táctiles también son muy importantes en la reproducción de estos animales. En un grupo de machos se establece siempre un orden jerárquico, en el que un macho dominante puede incluso llegar a suprimir la actividad espermatogénica de sus subordinados. El macho puede ser agresivo con las hembras y con sus propias crías, pudiendo llegar a atacarlas.

Las dos hormonas fundamentales para la reproducción masculina son la FSH y la LH. La principal función de la testosterona es incrementar la eficiencia de la producción de testosterona en las células de Leydig, que actúa sobre las células de Sertoli para facilitar la producción de factores necesarios para el desarrollo de las células germinales. La FSH actúa en las células de Sertoli, potenciando los efectos de la testosterona en la espermatogénesis y el mantenimiento de la misma. Otras hormonas y factores paracrinos, como la hormona tiroidea y la activina, respectivamente, incrementan

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la eficiencia de la espermatogénesis a través de la regulación de señales que controlan el crecimiento y diferenciación de las células de Sertoli. Otro grupo de hormonas, como son la osteocalcina, IGF-I, glucocorticoides y leptina, contribuyen a modular la espermatogénesis.

Biotecnología de la reproducción

El uso de las técnicas de reproducción asistida en ratones se emplea, sobre todo, para la creación de animales modificados genéticamente como transgénicos, quimeras, *knock-out*, *knock-in* y clonación, que son de gran utilidad para los estudios de biomedicina. También se utiliza la técnica de transferencia de embriones y congelación para la rederivación de líneas genéticas.

La sincronización del ciclo con progestágenos y/o la superovulación con gonadotropinas (generalmente gonadotropina coriónica equina (eCG) en dosis de 5-10 UI, combinada con gonadotropina coriónica humana (hCG) 48 horas después) se utiliza para la producción de embriones y ofrece unos rendimientos muy variables (de 8 a 40 embriones). La transferencia de embriones es quirúrgica, y estos se depositan en el útero u oviducto de hembras receptoras cruzadas con machos vasectomizados.

La fecundación *in vitro* (FIV), a diferencia de la inseminación artificial, se emplea de forma habitual en roedores, con semen criopreservado. Los oocitos se recogen de la ampolla oviductal de hembras superovuladas que se sacrifican para la recogida. La fecundación se puede realizar mediante la técnica de inyección intracitoplasmática (ICSI).

La congelación de espermatozoides y embriones es posible en esta especie y ofrece unos rendimientos adecuados.

RATA *(Rattus norvegicus)*

Características reproductivas y pubertad

Muchas de las características reproductivas descritas para el ratón son comunes en la rata (tabla 74.3).

La rata es una hembra poliéstrica continua, con ovulación espontánea y multípara.

La pubertad ocurre a las 6-8 semanas de edad en ambos sexos, aunque en líneas consanguíneas puede alargarse hasta los 3-4 meses. La vagina se abre hacia a los 72 días (con un rango de 34 a 109 días) y alcanza la madurez sexual a los 2-3 meses, lo que está muy relacionado con el peso corporal del animal. Se suele aparear a los 3 meses de edad.

Tabla 74.3 Datos reproductivos de la rata.

Hembras	
Pubertad (semanas)	6-8
Madurez sexual (meses)	2-3
Ciclo estral (días)	4-5
Duración del celo (horas)	12
Tapón vaginal (horas)	12
Gestación (días)	20-21
Pseudopreñez (días)	12-14
Celo fértil postparto (horas)	48
Tamaño de la camada	12
Edad de destete (días)	21-25
Intervalo entre partos (semanas)	3-6
Periodo reproductivo (meses)	14-18
Machos	
Descenso testicular (días)	15-51
Madurez sexual (días)	40-60
Periodo reproductivo (meses)	9-14

Los signos de maduración sexual a nivel hormonal comprenden la secreción de un patrón específico de LH plasmática, que se caracteriza por la repetición de picos cada 30-60 minutos. Asimismo, se empieza a secretar 17β-estradiol en el ovario para el desarrollo folicular, que ayuda a la secreción de oleadas de LH necesarias para la maduración final de los folículos. Los niveles de prolactina plasmáticos durante la pubertad también ayudan al desarrollo y mantenimiento de los receptores de LH ováricos, que intervienen en el correcto funcionamiento de la progesterona posteriormente.

El mayor número de crías nacidas por hembra se produce entre el cuarto y sexto parto, entre los 100 a 300 días de edad. Pueden obtenerse de 8 a 10 camadas en su vida productiva.

Ciclo estral

Presenta ciclos estrales de aproximadamente 4-5 días, aunque pueden ser de mayor duración. No suele presentar periodos de anestro. Las características de las distintas fases del ciclo vaginal se pueden observar en la tabla 74.4. El celo comienza hacia las últimas horas de la tarde y dura alrededor de 12 horas. Hay algunas características

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 74.4 Fases del ciclo estral en la rata.

Fase	Frotis vaginal	Genitales	Ovario	pH vaginal	Duración
Proestro	Células redondas nucleadas	Vulva ligeramente hinchada y vagina seca	Crecimiento folicular	5,4	12 h
Estro	Células nucleadas (75 %) Células cornificadas (25 %)	Vulva hinchada y vagina seca y blanquecina	Folículos de gran tamaño completando la maduración	4,2	12 h
Metaestro I	Células cornificadas	Vulva hinchada. Fluido caseoso abundante	Ovulación	-	15 h
Metaestro II	Células cornificadas y leucocitos	Vulva no hinchada, mucosa húmeda	Óvulos en el oviducto	-	6 h
Diestro	Células epiteliales y leucocitos	Vulva no hinchada, mucosa húmeda	Cuerpos lúteos	6,1	57 h

comportamentales como son lordosis al acariciar el lomo, aumento de la actividad o temblor de orejas y frotamiento de la cabeza y espalda, que pueden servir para detectar el celo, aunque existen grandes variaciones en función del individuo. La detección se realiza mediante citología vaginal y el momento del celo se caracteriza por la presencia de células cornificadas blanquecinas y descamación del epitelio al final del celo (tabla 74.4). Además, se produce una disminución de los estrógenos ováricos en sangre. En esta especie, se puede detectar el celo mediante la medición de la impedancia en el moco vaginal, que es una técnica rápida, eficaz y fácil de emplear. La impedancia en el moco aumenta en proestro, y así se puede determinar el mejor momento para el apareamiento.

En la rata, el efecto *Whitten* es menos acusado que en las ratonas. El olor de la orina de machos y hembras adultos puede acortar el ciclo de 5 a 4 días en el 50 % de las hembras.

Apareamiento, fecundación y desarrollo embrionario

Las feromonas resultan de gran importancia en la fase de apareamiento y su acción está modulada por el órgano vomeronasal. El macho puede copular con la hembra una docena de veces (rango entre 3-10), en periodos de intervalos cortos entre cada cópula, antes de que se produzca la eyaculación, que dura unos 10-20 segundos. Así, la hembra es cubierta por un macho dominante y, a menudo, también por otros machos de la colonia. El comportamiento de cortejo es característico. Se produce mordisqueo de la cabeza y cuerpo de la hembra por el macho, que además olfatea y lame la región anogenital de la hembra. El tiempo de eyaculación va de 10 a 20 segundos.

La deposición del semen es intravaginal profunda, cerca del cérvix uterino. Las hembras presentan un tapón vaginal que se forma a las 3-8 horas tras la cópula y permanece alrededor de 12 horas, aunque desaparece más rápido que en la ratona, por lo que, tomado como única prueba, no sirve como evidencia del apareamiento. Si se verifica la presencia del tapón por la mañana, muchos de los tapones que se forman por la noche han desaparecido a esas horas. También se puede observar la presencia de espermatozoides en frotis vaginales.

Tras la fecundación en la ampolla oviductal, los zigotos progresan por el oviducto y comienzan su desarrollo y transporte por el aparato genital femenino, produciéndose la primera división a las 25 horas. Entre las 40 y 70 horas postcoito aparece el estadio de mórula, y a los 4 días todos los embriones estarán en el útero en estadio de blastocisto. A los 4,5 días se produce la eclosión o *hatching* del embrión.

Gestación, parto y lactancia

La duración de la gestación es de 20-21 días. La placenta es discoidea hemocorial.

El establecimiento y mantenimiento inicial de la gestación es debida a las hormonas LH y prolactina. En la rata no aparece el efecto *Bruce*.

En las dos primeras semanas de gestación no suele haber un cambio en el peso corporal de la hembra, por lo que no es fácil el diagnóstico de gestación. Más adelante, en la gestación temprana, se puede apreciar en la citología células nucleadas y cornificadas, así como leucocitos, por lo que se

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

presentaría un estadio entre proestro y metaestro. A partir del día 15 se pueden palpar los fetos como perlas de un collar y, a partir del día 17, estos comienzan a crecer de forma exponencial.

Las hembras manifiestan un comportamiento característico antes del parto, mostrando una conducta de acicalamiento del tercio posterior, que parece estimular las glándulas mamarias, e inquietud. Momentos antes del parto se suele observar flujo vaginal de color claro. El parto dura alrededor de 1 hora y media, con un rango de 55 min a 3 horas, y suele comenzar al inicio del periodo de luz. Paren un feto cada 5-10 minutos, siendo el número de crías de 8 a 15, lo que depende de la cepa, la edad de la madre, las condiciones higiénicas, ambientales, el manejo, el número de parto y la alimentación. Los recién nacidos empiezan a mamar a las 3 horas. El ruido, el movimiento y otras alteraciones en el ambiente pueden conducir a canibalismo. En general, las ratas son buenas madres que aceptan bien otras crías, siempre que estén sanas y tengan una edad similar a las suyas.

El celo postparto tiene lugar a las 48 horas. La gestación y lactación simultáneas puede suponer un retraso en la implantación de 5 a 7 días. Estas hembras no suelen aparearse durante el periodo de lactación y, por tanto, el ciclo estral en este periodo es prolongado e irregular. A las 3 semanas se suele regularizar y la hembra queda lista para volver a quedar gestante. La ciclicidad ovárica comienza de nuevo en la rata a las 2-4 días después del destete.

La lactación ocurre en las madres con buena producción láctea (10-20 ml/día) en periodos cortos de tiempo, de aproximadamente 1 hora. Después, suelen comer y descansar durante varias horas. Existe un efecto de las feromonas de la madre que es progesterona-dependiente y que solo se produce en las madres lactantes. Esta feromona atrae a las crías para que mamen y puede alargar el ciclo estral de otras hembras no gestantes que vivan con ellas. Los jóvenes suelen consumir heces con feromonas, que son ricas en ácido deoxicólico, lo que parece ayudarles al desarrollo de la flora intestinal y la mielinización del cerebro. La prolactina plasmática se incrementa desde el primer día postparto y se mantiene elevada durante el periodo de lactancia. En el caso de que no se produzca el estímulo de succión, la prolactina desciende bruscamente a las 3 horas; los valores normales se pueden volver a restablecer siempre y cuando se produzca un amamantamiento en las siguientes 12 horas. El pico máximo de lactación es en el día 12-14.

La pseudogestación tiene una duración de 12-14 días y no suele ser habitual.

Estro vaginal persistente

En las ratas se puede modificar el ciclo estral por las condiciones fisiológicas y experimentales y producirse un estro vaginal persistente. Se acompaña de cambios morfofuncionales en el aparato reproductor femenino, que provoca cambios en el endometrio. Este presenta un epitelio en monocapa y cilíndrico, aunque en algunas regiones aparece metaplasia. En el ovario aparecen folículos quísticos, que no ovulan y no se luteinizan, y muchas células intersticiales. Por tanto, los niveles de estrógenos circulantes son elevados en estas hembras. Se observan cambios similares a los que aparecen en ratas ovariectomizadas y tratadas con estrógenos.

Se puede producir por la exposición a luz continua y en este efecto está implicada la glándula pituitaria. Se retorna a la ciclicidad cuando se reduce el periodo de luz a 10 horas. También puede ocurrir al final de la vida reproductiva y marca el fin de la actividad ovárica cíclica. En este caso, la edad de aparición depende de la cepa y de otros factores sociales. Normalmente, comienzan con ciclos irregulares y muestran lordosis en respuesta a un macho sexualmente activo; este puede hacer que se produzca el pico de LH y, por consiguiente, la ovulación.

Macho

El macho llega a la madurez sexual entre los 40-60 días de edad, con un peso de 100 a 140 gramos; el descenso de los testículos se produce entre los 15 y 51 días de edad. La vida reproductiva de estos animales se puede alargar hasta los 14 meses. Los espermatozoides tienen forma alargada, con la cabeza en forma de gancho.

Una característica diferente de la de los ratones es que los machos no presentan tanta agresividad con otros machos y pueden convivir muchos juntos en una misma jaula.

Biotecnología de la reproducción

La rata es un animal muy utilizado como modelo para enfermedades humanas y también en reproducción para estudios de implantación y desarrollo embrionario temprano. Sin embargo, en esta especie es menos frecuente la manipulación genética y, por tanto, se producen menos ratas *knock-out*, *knock-in* o humanizadas. Las herramientas de la biotecnología de la reproducción descritas para el ratón serían extrapolables a la rata. Se realiza la criopreservación de gametos y embriones para establecer bancos genéticos de las líneas importantes como modelos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

COBAYA

Características reproductivas y pubertad

Las hembras alcanzan la pubertad a las 4-5 semanas de vida, y los primeros apareamientos pueden tener lugar a las 10 semanas, aunque no suelen ser fértiles. Son sexualmente maduras hacia los 3 meses y el periodo de fertilidad se extiende hasta los 18-24 meses (tabla 74.5).

El número de células germinales por ovario es de unas 27.000 a los 30 días postcoito. Este número aumenta hasta un máximo de 105.000 a los 41 días postcoito y el proceso de ovogénesis termina hacia el día 50 postcoito, en el que los oocitos quedan parados en estadio de diplotene hasta la pubertad. Sin embargo, después se produce una gran depleción y, a los 12 meses de vida, aparece un número de alrededor de 13.000 folículos primordiales.

Tabla 74.5 Datos reproductivos de la cobaya.

Hembras	
Pubertad (semanas)	4-5
Madurez sexual (meses)	3
Ciclo estral (días)	15-16,5
Duración del celo (horas)	6-11
Tapón vaginal (días)	1-2
Gestación (días)	68
Pseudopreñez (días)	17
Celo fértil postparto (horas)	10
Tamaño de la camada	2-3
Edad de destete (días)	21
Periodo reproductivo (meses)	18-24

Ciclo estral

El ciclo estral en las hembras de esta especie es de 15-16,5 días, con un rango de 15 a 19 días. El proestro dura de 1 a 1,5 días, el estro de 6 a 11 horas (lo que suele coincidir con el periodo de oscuridad) y el metaestro de 2,5 a 5 días. Es un ciclo con una fase folicular corta (3-4 días), en la que hay un par de ondas de crecimiento folicular y una fase luteal más larga, de 12-13 días, en la que están presentes, normalmente, varios cuerpos lúteos activos (media 3,5±0,18). Cuando disminuye los niveles de progesterona por regresión de los cuerpos lúteos, comienza el crecimiento folicular gracias a la FSH secretada por la hipófisis. Se produce la selección de 3 a 5 folículos ovulatorios (3,34±0,41) en la segunda onda folicular, con un tamaño de 500 a 750 µm. Después, se producirá la síntesis de estrógenos, sobre todo por las células de la teca, y finalmente tendrá lugar el pico de LH y la ovulación.

Las cobayas presentan una membrana vaginal en forma de pliegue en U entre el ano y el orificio uretral, que solo se abre durante el periodo de celo y en el parto. Se observa la ruptura de la membrana vaginal un día antes del estro y durante 3 o 4 días. Respecto al frotis vaginal, en el celo se presentan numerosos leucocitos que vienen precedidos de una fase en la que hay numerosas células queratinizadas (fase de proestro). Existen una serie de signos físicos que acompañan al celo en las hembras: presentación de lordosis, de una gran actividad que va disminuyendo a lo largo del celo, intentan montar a otras hembras y además se observa la membrana vaginal rota. La ovulación es espontánea y se produce a las 10 horas del comienzo del celo. No son tan sensibles a los ciclos de luz-oscuridad como las ratas y ratones.

En esta especie se produce raramente pseudogestación y, si lo hace, tiene una duración de 17 días, aproximadamente.

Apareamiento, fecundación y desarrollo embrionario

Tras la cópula, aparece el tapón vaginal que se mantiene durante 1 o 2 días. Se recomienda cubrir a las hembras alrededor de los 2-3 meses para evitar que se osifique la sínfisis pubiana, ya que cuando se aparean más tarde, después de los 6 meses, se producen partos distócicos por menor diámetro del canal del parto.

Los oocitos llegan a la mitad del oviducto alrededor de 3-4 horas tras la ovulación y permanecen en la ampolla durante una treintena de horas; aquí se lleva a cabo la fecundación, unas 6 horas después de la ovulación. Los embriones, en estadio de 8 a 12 células, entran en el útero aproximadamente 72 horas más tarde de que se haya producido la ovulación; la implantación tendrá lugar en el útero en los días 6 a 7,5 postcoito.

Gestación, parto y lactancia

La gestación dura, de media, 68 días, con un rango de 59-72 días, y no suelen hacer nido. Esta gestación, más larga que en otros roedores, hace que los recién nacidos sean bastante maduros y

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

nazcan con pelo, dientes y los ojos abiertos, por lo que son capaces de consumir alimento sólido y agua a las pocas horas del nacimiento. El número de crías es de 2-3 y tienen hasta un máximo de 5 (si hay más de 5 suelen nacer muertos).

La placenta es típica de caviomorfos, con involución de la vesícula vitelina y el desarrollo de una placenta laberíntica hemomonocorial con una sola capa trofoblástica. Queda establecida completamente hacia los 29-30 días de gestación, y es la responsable del mantenimiento de la gestación por la liberación de progesterona, aunque los cuerpos lúteos están activos en el ovario durante toda la gestación.

La porción ligamentosa de la sínfisis pubiana se ablanda durante la gestación, lo que se puede detectar por palpación y así se puede calcular la fecha aproximada de parto. A las 24 horas postparto, la sínfisis pubiana vuelve a su estado fisiológico.

La lactación dura 14-24 días y es importante que consuman leche materna los 3-4 primeros días de vida. La lactación presenta su pico máximo generalmente entre el día 5 y 8 postparto.

Presentan celo postparto, hacia las 10 horas tras el nacimiento de las crías, que suele ser fértil en el 60-80 % de los casos; la ovulación se produce a las 12-15 horas después del parto. Este celo postparto suele ser más corto (alrededor de 3,5 horas), no obstante, no resulta recomendable la cubrición por el gran desgaste de la hembra.

Machos

Existe una gran diferencia en la aparición de la madurez sexual en función de la raza y del individuo. En general, muestran conducta sexual desde los 30 días de edad y son fértiles entre las 8-10 semanas, aunque es mejor aparearlos a los 3 meses.

En esta especie aparecen también las glándulas coagulantes como glándulas accesorias, cuya secreción permite la coagulación de la secreción de las vesículas seminales formándose el tapón vaginal después de la eyaculación.

Son animales muy sociales, en los que se establece una jerarquía y en los que intervienen en su comportamiento sexual, en gran medida, las feromonas. Los machos en presencia de hembras en celo pueden mostrarse muy agresivos.

Biotecnología de la reproducción

La cobaya es una especie que tiene interés en estudios biomédicos y también para la conservación de recursos genéticos de líneas poco prolíficas o amenazadas de extinción, aunque existe escasa bibliografía en relación a las técnicas de biotecnología de la reproducción.

Para la recuperación de embriones y congelación de los mismos con el fin de establecer bancos genéticos es necesario realizar tratamientos de sincronización del ciclo y superovulación. La sincronización se puede realizar con progestágenos subcutáneos o un análogo de progesterona por vía oral. Para la superovulación, la aplicación de hormonas como la eCG o la gonadotropina coriónica humana (hcg), que se emplea en ratón y rata, no funciona tan eficazmente como en estas otras especies. La alternativa es el uso de hormona menopaúsica humana (hmg), administrada 3 días antes de la ovulación, u hormona folículo estimulante recombinante (FSHr). La criopreservación de embriones en esta especie también es posible.

CONEJO *(Oryctolagus cuniculus)*

Características reproductivas y pubertad

La coneja es una hembra poliéstrica continua. No presenta un ciclo sexual regular, es una especie de ovulación inducida y las hembras son multíparas (tabla 74.6).

En esta especie, determinados factores como el manejo, la nutrición y el ambiente pueden generar diferentes estímulos auditivos, olfatorios, visuales y estresantes que generan señales neuromoduladoras, las cuales influyen en la secreción hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y permiten modificar, positiva o negativamente, los parámetros reproductivos.

La pubertad se produce a las 10-11 semanas y alcanzan la madurez sexual alrededor de los 4-5 meses, edad en la que tiene lugar la primera cubrición. Pueden ser fértiles hasta los 3 años, aunque depende de la raza.

La formación de la mayoría de folículos primordiales se produce en el periodo postnatal, alrededor de las dos o tres semanas de edad, a diferencia de lo que ocurre en otras especies en las que el desarrollo de estos folículos se produce durante la etapa prenatal. En lo que se refiere al inicio de la foliculogénesis, algunos autores describen que comienza a partir de la pubertad -en torno a los 65-90 días-, mientras que otros indican la existencia de oleadas foliculares en conejas prepúberes. En esta especie, no se conocen completamente los mecanismos de reclutamiento folicular ni la regulación precisa de la foliculogénesis *in vivo*.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 74.6 Datos reproductivos del conejo.

Hembras	
Pubertad (semanas)	10-11
Madurez sexual (meses)	4-5
Ciclo estral (días)	-
Duración del celo (horas)	-
Tapón vaginal (días)	-
Gestación (días)	30-32
Pseudopreñez (días)	15-19
Celo fértil postparto (días)	3-9
Tamaño de la camada	8-10
Edad de destete (semanas)	4-6
Periodo reproductivo (años)	3
Machos	
Descenso testicular (meses)	6
Madurez sexual (meses)	4-5
Periodo reproductivo (años)	3

Ciclo ovárico

El crecimiento folicular es continuo en esta especie. Los folículos crecen hasta el estadio de folículos preovulatorios y se produce, por tanto, la atresia de los folículos de tamaño inferior. Si no se produce la ovulación, los folículos preovulatorios se atresian y comienza un nuevo ciclo. En relación con el reclutamiento y la selección folicular, el reclutamiento de un grupo de folículos en la coneja va precedido de un aumento agudo de FSH, al igual que en las hembras cíclicas.

La ovulación, a diferencia de otras especies, no se produce por el *feedback* negativo de los estrógenos sino por el coito, el cual, presumiblemente por estímulos mecánicos y/o factores presentes en el plasma seminal del eyaculado, provoca un reflejo neuroendocrino que aumenta el tono noradrenérgico. Esto estimula la liberación de GnRH del hipotálamo y la secreción del pico de LH por la hipófisis entre 1,5 y 2 horas después, con la consiguiente ovulación de los oocitos presentes en los folículos ováricos maduros a las 10-12 horas del pico de LH. La LH vuelve a sus niveles basales a las 4-5 horas, coincidiendo con los niveles máximos de 17-α hidroxiprogesterona producida por los folículos. Los folículos antrales con un diámetro superior a 600 µm que no hayan ovulado entran en atresia. Por otro lado, después del coito se genera un aumento transitorio de FSH a los 60-90 minutos, un aumento de esteroides foliculares y de la síntesis de proteínas y ARNm, que vuelven a sus valores basales en el momento de la ovulación.

En la coneja, la presencia de folículos en un estadio de desarrollo final, mayores de 850 µm, está relacionada indirectamente con el aumento en la producción de 17-β estradiol y de la receptividad sexual, aunque el nivel plasmático de 17-β estradiol no puede predecir con exactitud el nivel de receptividad sexual en esta especie, sobre todo en el periodo de lactación.

Si no se produce el coito, las oleadas de folículos se desarrollan y regresan en intervalos de 7 a 10 días bajo la acción tónica de la FSH, ya que la supervivencia de los folículos preovulatorios en la coneja sería de 7-10 días. No obstante, la dinámica folicular es variable, según las condiciones experimentales y el estado fisiológico reproductivo de las hembras.

La hormona del crecimiento (GH) parece jugar un papel importante sobre la selección, la maduración de los oocitos y el proceso de ovulación en el ovario de la coneja directamente o indirectamente a través de la estimulación de IGF-I.

Apareamiento, fecundación y desarrollo embrionario

La receptividad de la hembra puede ser detectada en esta especie por el color y apariencia de la vulva, de modo que una vulva pequeña y estrecha, de color rosa pálido es indicativa de no receptividad, mientras que una vulva hinchada, de color rojo-púrpura indica que la hembra está receptiva. En esta especie no es útil la realización de frotis vaginales, ya que no existen variaciones en el epitelio vaginal a lo largo del desarrollo folicular y, además, se puede provocar la aparición de pseudogestación por el estímulo mecánico al realizar el frotis.

Para el apareamiento, se coloca a la hembra en la jaula del macho durante 15-20 minutos, ya que cuando el macho es llevado a la jaula de la hembra se suele distraer explorando el nuevo ambiente y no muestra interés por la hembra. Normalmente, la cópula es muy corta y tras la eyaculación el macho cae hacia un lado. Un macho suele ser suficiente para aparearse con 10-20 conejas.

La ovulación tiene lugar 10-12 horas después de la inducción de la misma, y los oocitos maduros se fecundan a las 4 horas de la ovulación, disminuyendo mucho la capacidad de fecundación a las 8 horas. A las 72-96 horas los embriones llegan al útero. Los espermatozoides eyaculados se mantienen viables en el tracto genital femenino, concretamente en el istmo, hasta el momento de la

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ovulación. Después viajan hasta la ampolla, donde tiene lugar la fecundación. Las primeras divisiones embrionarias se producen a las 22-25 horas y llegan al útero a las 72 horas postinducción de la ovulación. El embrión en estadio de blastocisto se implanta en el día 7.

La presencia del cuerpo lúteo es indispensable para el mantenimiento de la gestación en esta especie y permanece hasta el día 17.

Gestación, parto y lactancia

La duración de la gestación es 30-32 días, con un rango de 28-35 días. El diagnóstico de gestación se realiza habitualmente por palpación abdominal a partir del día 10, aunque es más fiable en el día 13 y 14, en el que las vesículas embrionarias miden alrededor de 20 mm. Se desaconseja realizarlo a partir del día 20 para evitar riesgos de pérdidas de la gestación.

Se puede producir pérdida embrionaria después de la implantación embrionaria, entre los días 8 y 17 de gestación (aproximadamente un 20 %), o bien en la fase de preimplantación (alrededor del 3 %). En esta especie, pueden perderse el 25 % de los fetos sin que la gestación se comprometa.

Es recomendable poner nidos 72 horas antes del parto y proporcionar algún material sólido para que la hembra pueda hacer adecuadamente dicho nido. Además, la propia hembra contribuye a que sea más cálido y confortable con pelos que arranca de su pecho y papada. Este comportamiento parece ser importante para aumentar la producción de estrógenos y la secreción de prolactina.

El parto se produce a primeras horas de la mañana y dura normalmente unos 30 minutos. El número de crías es de 8-10 (rango de 4-14), y cada feto sale con su placenta, la cual es ingerida por la madre. No suele producirse canibalismo, aunque sí es más frecuente el abandono de las camadas.

Las crías maman habitualmente una vez al día, durante aproximadamente 10 min. Se destetan entre las 4 a 6 semanas de vida. La feromona mamaria, que se ha identificado en la leche como la 2-metil-but-2-enal, es fundamental para guiar a los gazapos hacia las mamas. El estradiol, progesterona y prolactina regulan la secreción de una señal olfatoria que desencadena en los gazapos el comportamiento de la búsqueda de los pezones, aunque no se conoce su identidad ni tampoco su relación con la feromona mamaria.

La coneja presenta celo postparto, debido a que tiene lugar una primera oleada de crecimiento folicular al final de la gestación, que coincide con la caída de los niveles de progesterona plasmática en los días 29 y 30. Después, los ciclos se superponen parcialmente cada 4 a 6 días, de forma que los folículos de un ciclo se encuentran en estado preovulatorio y, antes de su regresión, comienza el crecimiento de los folículos de la oleada siguiente. Estas oleadas alcanzan su máximo desarrollo en torno al día 3 y 9 postparto; por ello, el comportamiento sexual de las conejas no es igual en todo el periodo postparto. Si se aprovechan estos celos postparto, la coneja queda gestante y lactante a la vez. No obstante, los elevados niveles de prolactina hacen que la reproducción no sea tan eficiente en esta situación. Pueden tener hasta 4 camadas al año.

Las crías no necesitan tomar calostro, ya que la inmunidad pasiva procede de la placenta. La placenta es discoidea y hemocorial.

Pseudogestación

Es un fenómeno habitual en esta especie. Suele durar de 15 a 19 días y las causas son normalmente la cubrición con un macho estéril, fallo en la fecundación o muerte embrionaria precoz. Los niveles de progesterona plasmática se encuentran elevados hasta el día 12 y, por tanto, se producen modificaciones en el útero y las glándulas mamarias similares a los de una hembra gestante. A partir del día 12-13, los cuerpos lúteos regresan y se disminuyen las concentraciones de progesterona, alcanzando niveles basales entre los días 16 y 21. La construcción del nido a los 17 días postcoito es indicativa de pseudogestación.

Machos

La pubertad se alcanza entre los 4 y 6 meses, llegando antes a ella los animales de razas de pequeño tamaño que las más grandes. Se produce un rápido incremento de las concentraciones de FSH y LH. La madurez sexual tiene lugar entre los 4 y 5 meses, y depende de la raza, línea, alimentación y factores como el fotoperiodo y la temperatura.

El descenso de los testículos se produce hacia los 6 meses de edad, aunque hayan alcanzado antes la pubertad. La espermatogénesis comienza entre los 42 y 63 días de edad y los espermatozoides se observan por primera vez en el eyaculado hacia los 119 días.

El volumen de eyaculado es de 0,3 a 0,6 ml y la concentración espermática de 150-500x10^6 espermatozoides/ml.

Biotecnología de la reproducción

En esta especie se usan sistemas de sincronización de celo, mediante el empleo de eCG, de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

acción similar a la FSH (70 %) y a la LH (30 %), para estimular el crecimiento y el desarrollo folicular. Asimismo, se induce la ovulación mediante la administración de hormonas de acción semejante a la LH, generalmente análogos sintéticos de GnRH y hCG. No obstante, también se emplean otros métodos de sincronización basados en el control del manejo, la alimentación, la luz o bioestimulación, como la separación transitoria de la camada, para reducir los niveles de prolactina que interfieren con el desarrollo folicular, evitando así el uso de hormonas exógenas.

Se realiza de forma habitual la inseminación artificial después de la inducción de la ovulación, y es posible congelar embriones para establecer bancos genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker, D.E.J. "Reproduction and breeding". En: *The Laboratory Rat. Volume 1: Biology and Diseases.* 1979. Baker, H.J.; Lindsey, J.R. y Weisbroth, S.H. (eds.). American College of Laboratory. Animal Medicine Series. Academic Press. New York.
- Blanks, A.M. y Thornton, S. "The role of oxytocin in parturition". *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:46-51.
- Bosch, O.J. "Maternal aggression in rodents: brain oxytocin and vasopressin mediate pup defence". *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2013; 368(1631):20130085.
- Grégoire, A.; Allard, A.; Huamán, E.; León, S.; Silva, R.M.; Buff, S.; Berard, M. y Joly, T. "Control of the estrous cycle in guinea-pig (Cavia porcellus)". *Theriogenology*. 2012; 78(4):842-7.
- Kilpatrick, S.J.; Lee, T.M. y Moltz, H. "The maternal pheromone of the rat: testing some assumptions underlying a hypothesis". *Physiol. Behav*. 1983; 30(4):539-43.
- Kispert, A. y Gossler, A. *Introduction to Early Mouse Development. The Laboratory Mouse.* 2004. Elsevier.
- Knobill y Neils. *Physiology of reproduction*. 4ª edición, 2015, Volumen 2. Plant, T.M.; Zeleznik, A.J.(eds.). Elsevier.
- Melo, A.I. y González-Mariscal, G. "Communication by olfactory signals in rabbits: its role in reproduction". *Vitam. Horm.* 2010; 83:351-71.
- Montero, J.L.; Tur-Marí, J.A. y Romero Vidal, A. "Ciencia y Tecnología del animal de Laboratorio". *Textos Universitarios Ciencias Sanitarias.* Zúñiga, J.M.; Orellana, J.M.; Tur, J.A. (eds.). 2º edición. 2011.
- Poole, T. (ed.*). The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. 7ª ed. Volumen I. 1999. Wiley-Blackwell.
- Rugh, R. *The Mouse: Its Reproduction and Development*. 1990. Oxford University Press.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 75

Reproducción aviar. Fisiología de la puesta

María Arias Álvarez

Contenidos:

- **Fisiología del aparato reproductor de la hembra: ovario, oviducto, vagina, oviposición, y ritmos de puesta.**
- **Fisiología del aparato reproductor del macho: testículos, conducto deferente y órgano copulador, maduración y transporte de los espermatozoides, y control endocrino de la función testicular.**
- **Fecundación.**
- **Desarrollo embrionario.**
- **Incubación.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las aves no presentan un ciclo estral definido, no forman un cuerpo lúteo funcional después de la ovulación ni tienen gestación. Son ovíparas, lo que implica que muestran diferencias significativas en la fisiología reproductiva respecto a la de los mamíferos. La secuencia de los principales sucesos reproductivos en las aves es la siguiente: ovulación, oviposición e incubación, frente a ovulación, gestación, parto y lactación, que se producen en los mamíferos. La formación del huevo en el tracto reproductor de la hembra es un proceso complejo que requiere una serie de pasos perfectamente coordinados tanto en el tiempo como en el espacio. Además, la energía necesaria para producir un huevo impone al ave un aporte nutricional considerable. Aun así, la selección genética ha dado lugar a razas de gallinas capaces de poner más de 250 huevos al año; esto supone una producción anual de bastantes veces su peso vivo, lo cual presenta ventajas comerciales.

Para entender mejor la relación que hay entre el aparato reproductor y la eficacia reproductiva es necesario conocer los principales eventos fisiológicos reproductivos que acontecen en estas especies. La información que se proporciona en este capítulo hace referencia fundamentalmente a las especies domésticas, en especial a la gallina y el gallo, por el interés comercial que suscitan.

FISIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA

Desarrollo del aparato reproductor de la hembra

El aparato reproductor de la hembra está compuesto inicialmente por dos ovarios y dos oviductos que desembocan en la cloaca. Sin embargo, solo son funcionales el ovario y el oviducto izquierdo, siendo los derechos un vestigio en los adultos de la mayoría de las especies aviares. Las gónadas primitivas se diferencian en el embrión hacia el sexto día de incubación. Las células germinales primordiales (CGP) migran y forman la cresta genital o cuerpo de Wolf en el borde medial del mesonefros. En esa zona se desarrolla el epitelio germinal o de Waldeyer, donde se formarán las oogonias a partir de las CGP desde el octavo día de incubación mediante el proceso de oogénesis en las hembras. Las oogonias sufren divisiones mitóticas dando lugar a los oocitos primarios (diploides, 2n), cuya configuración nuclear se mantiene en el estadio de profase I. La meiosis no se reiniciará hasta las 4-6 horas previas a la ovulación. La diferenciación sexual en las aves está controlada por la expresión diferencial de ciertos genes y por las hormonas esteroideas. Los genes DAX1 y SF1 se expresan más en hembras que en machos. Además, en la hembra, una mayor proporción de CGP migra a la zona izquierda (5:1), donde se desarrollará la presunta gónada en el adulto. La expresión génica de FOXL2 promueve la activación de aromatasa que cataliza la síntesis de estrógenos y favorece el desarrollo ovárico izquierdo en la hembra. Los estrógenos, a su vez, inhiben la acción de la hormona antimüleriana sobre la zona izquierda, pero no sobre la derecha, lo cual induce la regresión del ovario y el oviducto derechos en torno al décimo día de incubación. Este efecto está mediado por la expresión de PITX2 y se favorece por la aparición de un mayor número de receptores de estrógenos en la gónada izquierda. En los falconiformes, las CGP migran con una proporción 1:1 y los adultos generalmente tienen dos ovarios y dos oviductos funcionales. Los conductos de Müller se forman a partir de células epiteliales que se invaginan desde la cresta genital y se fusionan en su parte posterior, que desemboca en la cloaca. Estos conductos darán lugar a los oviductos en las hembras, mientras que en los machos se atrofiarán, como veremos más adelante. El oviducto derecho regresa a partir del undécimo día del desarrollo embrionario, aunque esporádicamente pueden aparecer restos de oviducto derecho en el extremo distal. Además, existe cierta versatilidad en el desarrollo del aparato reproductivo, ya que se ha demostrado que la extirpación del ovario izquierdo a una edad temprana da lugar al desarrollo de una estructura testicular en la zona derecha capaz incluso de producir espermatozoides y secretar andrógenos aunque carece de conductos deferentes, por lo que el individúo no será fértil.

Se estima que en el momento de la eclosión del huevo la oogénesis ha finalizado y que existen unos 480.000 oocitos en la superficie del ovario, aunque durante la vida adulta solo unos cientos de ellos serán seleccionados y ovularán. El ovario de la gallina se desarrolla lentamente, pero en el transcurso de las tres semanas que preceden a la aparición de la madurez sexual o puesta del primer huevo (en torno a las 18-22 semanas), el peso del ovario pasa de 5 a 60 gramos, aproximadamente. Este crecimiento está relacionado con la aparición de oleadas de crecimiento folicular y con la síntesis de hormonas esteroideas, que dependen a su vez de la secreción pulsátil de las gonadotropinas hipofisiarias, que son la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

El desarrollo del oviducto es proporcional al del ovario, su longitud aumenta rápidamente cuando

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se aproxima la madurez sexual, pasando de 15 a 75 centímetros.

Ovario

El ovario o gónada femenina de una hembra adulta se encuentra situado en la parte superior de la cavidad abdominal, sujeto por el ligamento meso-ovárico y en posición cráneo-ventral a los riñones; se relaciona cranealmente con los pulmones y caudalmente con la molleja. Es una estructura muy compleja, profusamente irrigada y constituida por una zona externa o cortical y una interna o medular. La corteza ovárica posee numerosos folículos (unos 2.000 perceptibles por el ojo humano) en diferentes estadios del desarrollo, que constituyen la reserva folicular de la hembra para el resto de su vida reproductiva. El estroma medular posee abundante tejido conjuntivo, denso en las proximidades de la corteza y laxo hacia el interior; también se localizan terminaciones nerviosas y grandes vasos sanguíneos con notorios espacios lacunares. El riego sanguíneo se realiza a través de la arteria ovárica, que procede de la arteria renal anterior, y la circulación de retorno, a través de las venas ováricas que desembocan en la vena cava posterior. El sistema lacunar facilita la expansión de los grandes folículos, participa en la difusión de nutrientes y en la eliminación de productos de desecho folicular y puede contener restos de vitelo provenientes de grandes folículos atrésicos.

Folículo ovárico

El folículo ovárico es la unidad funcional del ovario. Está formado por una serie de capas celulares concéntricas que contienen en su interior al oocito o gameto femenino. Las capas celulares que rodean el oocito, de dentro a fuera, son las siguientes: membrana plasmática del oocito, membrana perivitelina, capa de células de la granulosa, membrana basal, teca interna, teca externa, tejido conjuntivo (excepto en la zona del estigma, que será donde tenga lugar la rotura del folículo en la ovulación) y epitelio superficial (figura 75.1). Ni el estigma ni las células de la granulosa presentan vascularización, mientras que las células de la teca sí. A diferencia de los mamíferos, los folículos de las aves no desarrollan antro folicular y las células de la granulosa no experimentan una gran proliferación. Macroscópicamente, los folículos en crecimiento sobresalen de la superficie del ovario, lo que le da a este un aspecto típico de racimo de uvas. Los folículos preovulatorios se encuentran suspendidos del ovario por el pedículo vascular, a través del cual pasan vasos sanguíneos.

Foliculogénesis y formación de la yema

Durante el desarrollo folicular se producen modificaciones en la morfología y distribución de las células de la granulosa, se incrementa la irrigación de la pared folicular y los componentes oocitarios, entre otros, cambian.

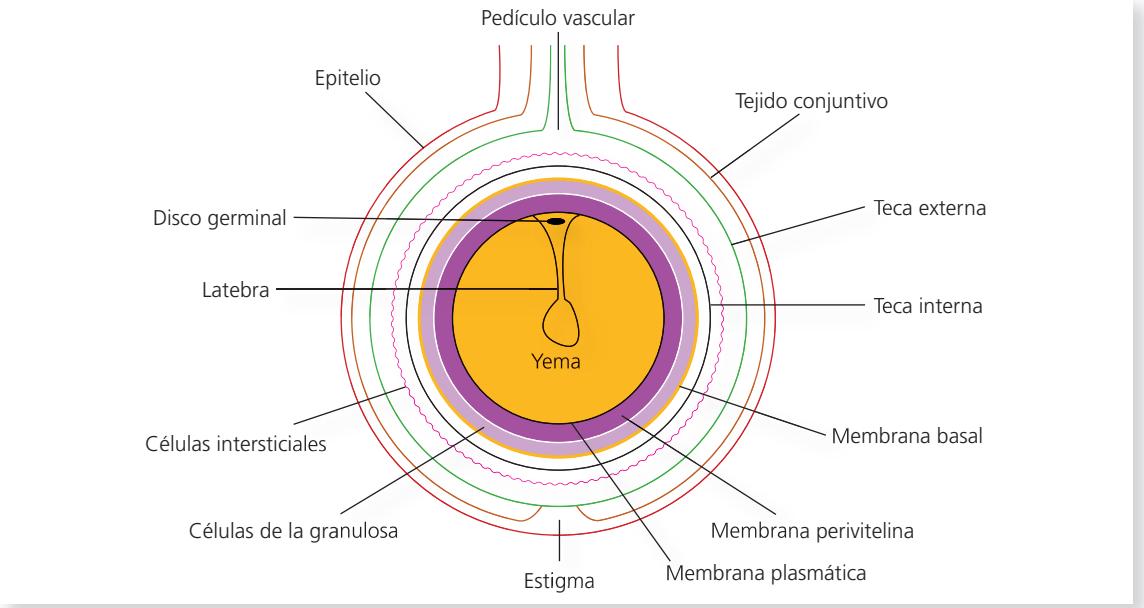


Figura 75.1 Estructura de un folículo ovárico en fase de crecimiento rápido. Modificado de Gilbert, A.B.; en A.S. King, A.S. y Mc.Lellannd, J., 1979.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

En las aves, los folículos en crecimiento se clasifican en folículos no jerarquizados y folículos jerarquizados. Los folículos no jerarquizados se dividen en folículos blancos, pequeños (SWF) y grandes (LWF), y folículos amarillos pequeños (SYF). Los folículos jerarquizados se denominan folículos preovulatorios o folículos amarillos grandes (figura 75.2).

En el momento de la eclosión, el ovario contiene miles de folículos blancos pequeños o folículos primordiales de menos de 1 mm de diámetro que constituyen la reserva folicular del ave. A partir de ellos se generan oleadas de crecimiento folicular de unos 10-15 folículos blancos grandes, de entre 1 y 5 mm. A partir de la cohorte de folículos blancos, a su vez, entre 8-14 folículos amarillos pequeños de 5-9 mm son reclutados de manera continua. Los folículos preovulatorios son seleccionados a partir del grupo de folículos amarillos pequeños en crecimiento cuando tienen más de 9 mm de diámetro y se disponen jerárquicamente para ovular. La gallina suele tener entre 5-6 folículos preovulatorios en jerarquía, cuyo tamaño varía entre 9 y 40 mm. En esta etapa, los folículos crecen rápidamente en pocos días (7-9 días) para que cada día ovule un oocito. El folículo más desarrollado será el siguiente en ovular y se denomina F1; el segundo más desarrollado, después de este, se denomina F2, y así sucesivamente hasta F6. Los folículos jerarquizados están muy vascularizados, lo cual es importante para transferir desde el torrente sanguíneo los componentes que forman la yema, aunque el mecanismo responsable del establecimiento de la jerarquía folicular no está del todo clarificado.

El crecimiento de los folículos se debe, principalmente, a la acumulación de los componentes de la yema en el oocito y, según esto, se divide a su vez en tres fases de crecimiento: 1) lento, de los folículos entre 60 y 100 µm, que tarda meses e incluso años; 2) intermedio, dura varios meses y 3) rápido, en torno a los últimos 6-11 días previos a la ovulación en aves de corral, patos y palomas (hasta 16 días en algunos pingüinos). En esta última fase de crecimiento se depositan la mayor parte de las proteínas y lípidos del vitelo en capas concéntricas que desplazan al disco germinal de la parte central hacia la superficie del oocito, dejando un rastro o huella denominado latebra. El disco germinal permanece en la superficie y, al final de la fase de crecimiento rápido, la yema del huevo experimenta una rotación en el interior del folículo; se orienta en función de su peso y el polo más ligero (el que contiene el disco germinal) se desplaza hacia la parte superior, apreciándose como una estructura opaca. Esta orientación condiciona los ejes corporales posteriores durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, durante el desarrollo folicular, el oocito se va transformando en una célula grande repleta de vitelo (futura yema del huevo), al principio de color blanco y después amarillo, cada vez más intenso por la deposición de carotenoides. Este proceso, denominado vitelogénesis, es bien conocido en el ovario del *Gallus domesticus* y ha sido descrito por numerosos autores.

El vitelo es la fuente de energía necesaria para el desarrollo del embrión durante la incubación del huevo. Está compuesto por un 50 % de agua, el resto está formado principalmente por lípidos (triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol), lipoproteínas y proteínas, además de carbohidratos, minerales y pigmentos.

En función de su especificidad, las proteínas de la yema pueden clasificarse en dos categorías:

1) Las livetinas, que no son proteínas específicas de la yema, sino proteínas plasmáticas que se acumulan selectivamente en la yema donde alcanzan un nivel de presencia superior al que tienen en el plasma.

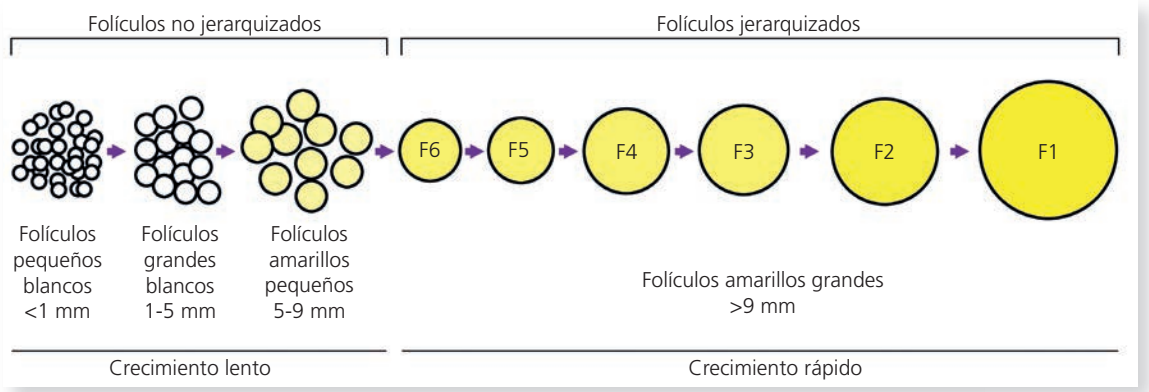


Figura 75.2 Representación esquemática del desarrollo folicular en aves.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

2) Las fosvitinas y lipoproteínas (lipovitelina de alta densidad y lipovitelina de baja densidad), que son características de las gallinas durante el periodo de puesta.

Ninguna de estas sustancias es sintetizada en el ovario; todas son producidas por el hígado bajo la influencia del estradiol secretado por los folículos pequeños del ovario. El estradiol actúa sobre el hígado a tres niveles: 1) estimulando la expresión de genes que codifican para las proteínas de la yema, 2) incrementando la síntesis de proteínas no específicas (livetinas) y 3) a más a largo plazo, incrementando la masa hepática.

Las uniones celulares estrechas entre las células de la granulosa y el oocito facilitan el transporte de las sustancias que forman la yema desde la sangre al interior del mismo. La vitelogelina (VTG) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) pueden atravesar la membrana basal y, a través de las uniones estrechas, llegan a la membrana plasmática del oocito. Allí se unen a receptores específicos que permiten su translocación al interior del oocito. Estos receptores no se expresan en tejidos extra-ováricos y son esenciales para la formación del vitelo. En el oocito, la captesina D produce el procesamiento proteolítico de la fosvitina, las lipovitelinas, los triglicéridos, el colesterol y los fosfolípidos transportados por la VTG y las VLDL.

La actividad lipogénica se multiplica por 10 a partir de la madurez sexual. Durante el periodo de puesta, el hígado de una gallina puede sintetizar 2,5 gramos de proteínas de la yema al día (tres veces más que al iniciarse la puesta). De hecho, a lo largo de la vida productiva de la gallina, hasta los 5-6 meses, el peso de la yema aumenta hasta alcanzar unos 22 gramos. Hay que tener en cuenta que a partir de ese momento el incremento del peso de los huevos se debe principalmente a una mayor proporción de albumen. Además, dado que los constituyentes de la yema tienen una procedencia hepática, el contenido de los mismos puede depender de la alimentación que reciba la gallina durante la puesta y de las alteraciones hepáticas que sufra.

Se cree que la formación del vitelo termina unas 24 horas antes de la ovulación. A partir de ese momento se reinicia la meiosis (parada en estadio de profase I) y se produce la maduración del oocito, mediante la cual se reduce el material genético, dando lugar a un oocito haploide (n) y formando el primer corpúsculo polar. La segunda división meiótica y la expulsión del segundo corpúsculo polar se producen tras la fecundación en el infundíbulo. Al contrario de lo que ocurre en mamíferos, en las aves la hembra es heterogamética (sus cromosomas sexuales son ZW) y el macho es homogamético (ZZ). Por lo tanto, durante la meiosis queda determinado el sexo del futuro embrión.

Atresia folicular

Los folículos en crecimiento que no llegan a ovular regresan y se atresian. En el ovario adulto es normal que haya muchos folículos en regresión y que, a simple vista, se vean entre 10 y 20. La atresia afecta principalmente a folículos no jerarquizados (< 9 mm), siendo infrecuente que ocurra en los folículos preovulatorios ya que las células de la granulosa de estos últimos son más resistentes a la apoptosis.

La atresia en las aves puede ser de dos tipos:

1) Atresia no *bursting* (sin rotura). Se produce sin ruptura de las paredes foliculares y el proceso de involución se realiza en el interior del folículo. A su vez, este tipo de atresia se puede dividir en: 1.1) atresia lipoidal, en la que el oocito tiene la apariencia de una burbuja, y 1.2) atresia lipoglandular, en la que las células foliculares y el oocito presentan numerosas vacuolas de diferentes tamaños, las cuales proveen al folículo de una apariencia glandular, que caracteriza la denominación de este tipo regresivo.
2) Atresia *bursting* (con rotura). Se produce la ruptura de la pared folicular para que el vitelo sea expulsado al exterior. Parte del vitelo extruido se aloja en los espacios lacunares perifoliculares, donde se reabsorbe, y parte cae al peritoneo. En el *Gallus domesticus* intervienen células fagocíticas que descomponen el vitelo en unidades simples para que sean fácilmente removidas de los espacios lacunares y de la cavidad peritoneal.

Ovulación y el folículo postovulatorio

La ovulación es un suceso inflamatorio controlado, que desencadena la salida del oocito del folículo preovulatorio por el estigma y la recogida del mismo por el infundíbulo. La ovulación implica una remodelación tisular intensa, que requiere la movilización de fibroblastos, la producción de mediadores solubles, la desintegración del tejido conjuntivo y que se produzca una reacción inflamatoria aguda con el reclutamiento de leucocitos y la migración, liberación y activación de factores reguladores como citoquinas, enzimas proteolíticas (colagenasa y activador del plasminógeno), sustancias vasoactivas y radicales libres.

El folículo postovulatorio (FPO) contiene las células de la granulosa y de la teca que permanecen

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

después de la ovulación. El FPO es metabólicamente activo e influye en el proceso de oviposición (puesta) y en el comportamiento maternal para la realización del nido, como veremos más adelante. En las aves no existe una estructura funcionalmente análoga al cuerpo lúteo de los mamíferos, aunque el FPO produce progesterona durante unas 15 horas después de la ovulación. La regresión del FPO ocurre a los 6-10 días en la gallina o en varios meses en patos salvajes, en parte, mediante mecanismos de apoptosis.

Control endocrino de la función ovárica y de la ovulación

La función reproductiva aviar implica interacciones endocrinas complejas a nivel ovárico, hipofisiario e hipotalámico. El comportamiento sexual, el desarrollo gonadal, la foliculogénesis, la esteroidogénesis y la ovulación dependen de la acción endocrina coordinada entre dichos órganos, y es lo que se conoce como eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG). A nivel hipotalámico, son dos hormonas las que participan en la secreción de gonadotropinas hipofisiarias: la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y una hormona novedosa inhibitoria, denominada hormona inhibidora de gonadotropina (GnIH).

El inicio de la estación reproductiva depende de una cascada de reacciones hormonales que se desencadena principalmente con el aumento del fotoperiodo. La luz estimula fotorreceptores específicos localizados en la retina, en la glándula pineal y en el hipotálamo, específicamente en el órgano paraventricular y en el área lateral septal, que presentan los denominados receptores profundos del cerebro (DBPs), los cuales estimulan la secreción de la GnRH en el hipotálamo. Recientemente se ha demostrado que, de entre todos los DPBs, la neuropsina/opsina5 (Opn5) y la antigua opsina de vertebrados (VA-opsina) juegan un papel importante en la activación de la señal neuroendocrina que marca el inicio de la estación reproductiva. Aunque la función de la melatonina fue controvertida durante años, hoy en día se considera que el aumento de las horas de luz reduce la secreción de la melatonina y de GnIH, lo cual estimula la secreción de GnRH en las aves. El mecanismo inverso ocurriría en la época no reproductiva. Recientemente se ha descubierto que es la melatonina producida por las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo, más que la producida por la glándula pineal y la retina, la que regula la expresión de RNA mensajero (RNAm) de GnIH. La kisspeptina sintetizada por las neuronas del núcleo preóptico también parece ejercer un efecto estimulatorio sobre el eje HHG, favoreciendo la secreción de GnRH. Aunque las aves presentan dos tipos de GnRH (GnRHI y II), la primera es la que está involucrada en la secreción de gonadotropinas hipofisarias FSH y LH y en el control de la reproducción y de la esteroidogénesis ovárica. Las hormonas esteroideas procedentes de las gónadas, a su vez, regulan la secreción hipofisiaria de FSH y LH, estimulan el comportamiento sexual e influyen en la ovulación (figura 75.3). Las células esteroidogénicas en el ovario de las aves son las células de la granulosa y las células de la teca de los folículos ováricos, aunque su capacidad esteroidogénica varía en función del estadio folicular. Las células de la granulosa secretan principalmente progesterona (P_4) y pequeñas cantidades de andrógenos; las células de la teca externa producen estradiol (E_2) y las células de la teca interna testosterona (T). Durante el crecimiento folicular se producen cambios graduales en la actividad esteroidogénica de las capas celulares del folículo: el E_2 se produce principalmente en los folículos no jerarquizados, la T en los jerarquizados (F3) y la P_4 principalmente en el folículo F1.

La hormona folículo estimulante

La FSH se secreta en las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis. Las concentraciones de FSH en el plasma son relativamente constantes durante el ciclo ovulatorio, aunque experimentan un incremento marcado entre las 12-15 horas antes de la ovulación en la gallina. La FSH participa en el reclutamiento folicular, promueve el crecimiento de los folículos pequeños y estimula la proliferación de las células de la granulosa. La FSH juega un papel fundamental en el establecimiento y el mantenimiento de la jerarquía y en la regulación de los niveles de atresia. Sin embargo, en las aves, la FSH no parece inducir la esteroidogénesis directamente. Los receptores de FSH (R-FSH) se encuentran en las células de la granulosa y de la teca de los folículos en todos los estadios del desarrollo; aunque el número de R-FSH es mayor en los folículos no jerarquizados (principales sitios de producción de E_2) y durante el periodo en el que se transforman en jerarquizados, especialmente en las células de la granulosa, lo cual favorece la acción de la FSH en esos folículos. La FSH estimula la diferenciación de las células de la granulosa para que empiecen a producir P_4, y es el factor limitante para que el folículo no jerarquizado sea seleccionado y pase a ser jerarquizado. Además, los folículos con más vascularización reciben mayor aporte de FSH, por lo que tienen más posibilidades de desarrollarse. La regulación de los R-FSH antes de la jerarquiza-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

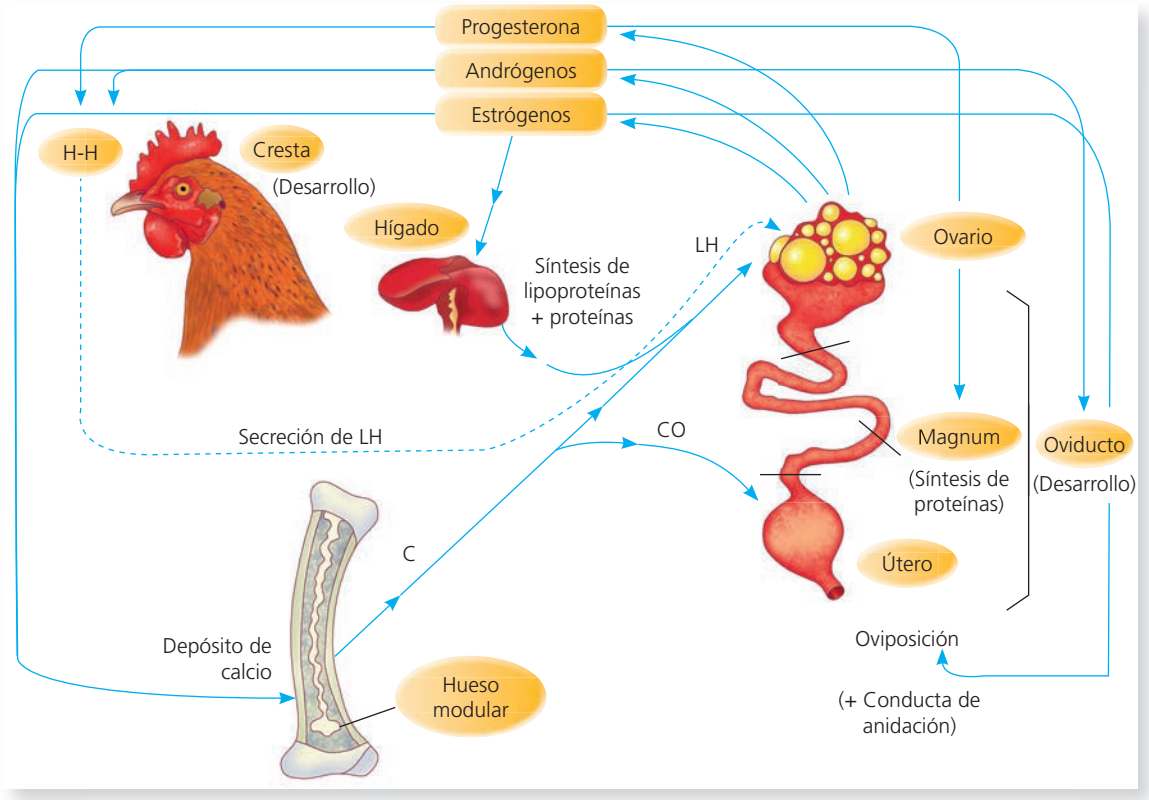


Figura 75.3 Diagrama que resume las principales funciones de las hormonas esteroideas en el ovario. H-H: sistema hipotálamo-hipofisario. Modificada de De Sauveur, B., 1992.

ción de los folículos está mediada por un factor de crecimiento local llamado proteína morfogenética ósea (BMP4). Asimismo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) favorece la acción de la FSH sobre la proliferación y diferenciación de los folículos no jerarquizados. Las células de la granulosa también secretan otra hormona, incluida en la superfamilia de los TGFβ, llamada inhibina. Los folículos F1 a F4 producen los mayores niveles de inhibina, que ejerce una retroalimentación negativa sobre los niveles de FSH y favorece el desarrollo de los folículos de mayor tamaño dependientes de LH.

La hormona luteinizante

La LH se secreta en las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis (zona cefálica). Se ha observado un pico de LH entre las 4-6 horas antes de la ovulación y otro menos intenso a las 11-14 horas previas. Este último ocurre al inicio del periodo de oscuridad, cada 24 horas. La LH influye en el desarrollo folicular final, en la secreción esteroidea del ovario y en la ovulación. La LH estimula la esteroidogénesis tanto en las células de la granulosa como en las de la teca, aunque el número de receptores de LH (R-LH) aumenta drásticamente en las células de la granulosa de los folículos jerarquizados a medida que crecen, lo cual les hace más receptivos a esta hormona. Los folículos seleccionados (> 9 mm) pasan de ser dependientes de FSH a ser dependientes de LH. Durante la transición de los folículos no jerarquizados a jerarquizados, las células de la granulosa estimuladas por la LH empiezan expresar a RNAm del gen CYP11A1 y a producir P_4. La CYP11A1, o más comúnmente conocida P450scc (enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo p450), es la enzima mitocondrial que cataliza el paso de colesterol a pregnenolona. Así, la LH estimula la secreción de cantidades cada vez mayores de P_4 en las células de la granulosa de los folículos jerarquizados y, en especial, del folículo F1. Existen numerosos estudios que indican que el efecto de la LH sobre la esteroidogénesis está mediado por señales intracelulares dependientes de la activación del AMPc y la proteína kinasa A (PKA). Algunos factores de crecimiento locales, como el EGF y el TGFα, atenúan el efecto de la LH sobre la esteroidogénesis activando la ruta del diacilglicerol/proteína cinasa C (DAG/PKC). Este hecho parece controlar el fin del pico de P_4 en el folículo F1.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Progesterona

A diferencia de los mamíferos, es el incremento de progesterona (P_4) del folículo de mayor tamaño el que ejerce un *feedback* positivo e induce la secreción de GnRH en el hipotálamo y la descarga preovulatoria de LH en la hipófisis, la cual desencadenará la ovulación 6 horas más tarde. El aumento en la expresión de la proteína StAR en el folículo F1 es el responsable del incremento en la producción de P_4.

StAR es una proteína transportadora de colesterol a la membrana mitocondrial para su transformación en pregnenolona y, por lo tanto, el paso limitante de la producción esteroidogénica en todos los tejidos. La expresión de StAR se estimula por la LH y la FSH mediada por la vía del AMPc/PKA. Se han localizado receptores de P_4 ($R\text{-}P_4$) en el hipotálamo e hipófisis, entre otros, y se ha observado una unión mayor de la P_4 a sus receptores en las épocas de puesta. Las células de la granulosa y de la teca también tienen $R\text{-}P_4$ que incrementan en respuesta a la LH.

Estradiol

En los folículos jerarquizados, la capacidad para secretar estradiol va disminuyendo conforme van creciendo, ya que se produce una reducción gradual en la actividad aromatasa, siendo casi nula en el folículo preovulatorio. Los folículos no jerarquizados son los que secretan grandes cantidades de estradiol (E_2), ya que tanto los folículos pequeños amarillos como las células del estroma ovárico poseen el 50 % de la actividad aromatasa en el ovario. La secreción de E_2 no se atribuye al incremento de la FSH en las aves. De hecho, la producción de E_2 es inducida por la LH principalmente.

Diversos estudios realizados *in vivo* e *in vitro* sugieren que el incremento de P_4 y LH en el plasma previo a la ovulación está precedido por un aumento en las concentraciones de testosterona y E_2 en el 90 % de los casos. Se cree que el incremento de E_2 no solo estimula la formación de la yema, sino también la síntesis de $R\text{-}P_4$ en el hipotálamo y en el ovario. Esta circunstancia favorece la sensibilidad del hipotálamo a la P_4 y, por lo tanto, la secreción de GnRH. Sin embargo, se necesita una concentración adecuada de E_2 en plasma para inducir el pico de LH por la P_4. De hecho, se ha demostrado que el E_2 estimula el desarrollo folicular en gallinas adultas, mientras que lo inhibe en pollitas jóvenes o cuando realizan la muda. Esto parece ser debido a que los niveles bajos de E_2 en la etapa prepuberal o durante la muda inhiben la acción de la GnRH y, por lo tanto, del eje HHG, al contrario de lo que ocurre a partir de la madurez sexual. Se ha constatado la presencia de receptores de E_2 ($R\text{-}E_2$) en el hipotálamo y la hipófisis, mostrando una mayor afinidad entre las 21 horas y las 11-8 horas antes de la ovulación. También se ha localizado la presencia del $R\text{-}E_2$ en las células de la granulosa y de la teca, aunque su concentración disminuye durante el desarrollo folicular, estando ausentes en el folículo F1.

Testosterona

La secreción de testosterona (T) también está inducida principalmente por la LH. Se ha descrito la presencia de receptores de T (R-T) en hipotálamo, hipófisis, teca y células de la granulosa en todos los estadios foliculares. Aunque la función de la T en las hembras es controvertida, se ha demostrado que el bloqueo selectivo de la T endógena induce la atresia en los folículos preovulatorios (los cuales normalmente no se atresian). Además, se ha observado que la T tiene una acción paracrina en el ovario y promueve la secreción de P_4 en las células de la granulosa de los folículos F1, activando la expresión de StAR, P450scc y de los R-LH.

Otras hormonas y factores locales que influyen en la función reproductiva

Además de las gonadotropinas hipofisarias, la esteroidogénesis ovárica y la ovulación están reguladas por múltiples factores endocrinos, paracrinos y autocrinos.

Péptido intestinal vasoactivo

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) se ha localizado en las terminaciones nerviosas de las células de la teca. Los folículos no jerarquizados parecen estar regulados por la FSH y por el VIP. Este tiene un papel importante en la estimulación de la esteroidogénesis y en la activación del activador del plasminógeno (AP) en los folículos F1. Promueve la diferenciación folicular y suprime la apoptosis en las células de la granulosa de los folículos de 6-8 mm.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG) E y F también han sido objeto de múltiples estudios. Se han identificado en folículos preovulatorios y postovulatorios, aunque su producción *in vitro* no está influenciada por las gonadotropinas. La secreción de $PG_{F2\alpha}$ es mayor en el folículo F1 en el momento de la ovulación. La PGE aumenta la actividad del AP folicular. Por lo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tanto, la $PG_{F2\alpha}$, la PGE, junto con la acetilcolina, la oxitocina y las enzimas proteolíticas favorecen la ruptura del folículo en la ovulación. Aunque se ha demostrado que las PG no son esenciales en este proceso.

Hormonas tiroides

Cada vez resulta más evidente que las hormonas tiroideas (HT), tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), son necesarias para el funcionamiento correcto del sistema reproductivo en aves. Las HT son esenciales para el inicio de la estación reproductiva, cuando se produce un aumento del fotoperiodo, así como para el desarrollo de la fotorefractoriedad y la consecuente inhibición de dicha función. El incremento en la concentración de hormonas esteroideas se asocia a una disminución en la concentración de T_3 en plasma. Por lo tanto, se ha postulado que existe una correlación negativa entre los niveles de las HT y la función ovárica durante el periodo de maduración sexual en la gallina. Los niveles plasmáticos de corticoesterona, T y T_3 también aumentan durante la muda. Estudios *in vivo* han demostrado que la administración exógena de concentraciones elevadas de T_3 reducen la concentración de LH, E_2 y P_4 en sangre, disminuyen el tamaño del ovario, inducen la atresia de los folículos preovulatorios e inhiben la ovulación. Las HT actúan a través de dos vías conocidas: sobre el eje HHG, modulando la secreción de GnRH y disminuyendo la secreción de LH, y directamente a nivel ovárico, sobre las células de la granulosa y de la teca. Este efecto está mediado por receptores nucleares (TRα y TRβ0) y de membrana (integrinas $\alpha V\beta 3$).

Hormona de crecimiento

Por otro lado, se ha demostrado que la hormona del crecimiento (GH) también influye de una manera importante en la proliferación, la diferenciación y la función de los tejidos reproductivos mediante una acción endocrina, paracrina y autocrina, ya que se ha observado que tanto la proteína como el receptor se distribuyen de manera similar en el ovario, en la hipófisis y en el oviducto. Esto sugiere que el receptor se activa por la GH sistémica, pero también por la GH producida localmente. La GH se localiza principalmente en las células de la granulosa e incrementa durante el periodo de maduración sexual de la gallina. La GH estimula la expresión de RNAm de P450scc y, por lo tanto, favorece la secreción de P_4 durante la pubertad y en el momento de la oviposición. También estimula la secreción de E_2 justo antes del inicio de la puesta.

Factores de crecimiento, leptina y ghrelina

A su vez, estudios recientes muestran que existen factores de crecimiento producidos localmente a nivel ovárico, que son necesarios para la función ovárica ya que intervienen en muchos procesos como la modulación de la acción de las gonadotropinas, la proliferación celular, la esteroidogénesis, la selección folicular, la ovulación, la diferenciación celular. Además, regulan la producción de otros factores de crecimiento. Dichas funciones se resumen en la tabla 75.1.

La disfunción ovárica que se produce en pollos broiler alimentados *ad libitum* parece estar mediada por la expresión de algunos de estos factores de crecimiento que afectan a la ovulación y a la producción de huevos. Por lo tanto, la manipulación de la expresión ovárica de dichos factores puede ser una manera de solventar este problema sin tener que restringir la dieta. Se ha demostrado que una restricción nutricional severa puede afectar de manera negativa a la función ovárica, porque cuando esto ocurre disminuyen los niveles de T, E_2 y de arginina-vasotocina (AVT) y se inhibe la ovulación. Hormonas relacionadas con el metabolismo energético, como la leptina, la ghrelina y la obestatina, están involucradas en estos efectos. Estudios recientes *in vitro* han demostrado que la leptina y la ghrelina pueden controlar la función ovárica directamente, modulando la apoptosis a través de la regulación de la expresión de genes proapoptóticos y antiapoptóticos, de la proliferación celular y de la actividad secretora de E_2, P_4, T y AVT. Estos efectos parecen estar mediados por la activación de las rutas intracelulares de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), proteínas kinasas dependientes de ciclinas (CDC2) y PKA.

Oviducto

El oviducto es un órgano tubular que se extiende desde el ovario a la cloaca y está suspendido por un ligamento dorsal y otro ventral. Presenta regiones especializadas donde se realizan distintas funciones como la fecundación, el almacenamiento y el transporte de los espermatozoides, y la formación del huevo. En la formación del huevo intervienen dos estructuras anatómicas diferentes: el ovario, para la formación de la yema, y el oviducto, para la formación del albumen o clara y la cáscara.

El oviducto se divide en cinco partes: infundíbulo, magnum, istmo, útero y vagina. Cada región presenta funciones determinadas y tiempos de tránsito del huevo en formación distintos (figura 75.4).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 75.1 Resumen de los principales factores de crecimiento identificados en el ovario de las aves adultas, las zonas donde se producen y las funciones principales. Los asteriscos representan distintos niveles de expresión (alta***, baja*). Modificado de Onagbesan, O., Bruggeman, V. y Decuypere, E., 2009.

Factor de crecimiento	Distribución tisular	Función
IGF, EGF	Teca***; granulosa*	Esteroidogénesis, proliferación celular, diferenciación celular
EGF/TGF-α, HB-EGF	Disco germinal (oocito)***; granulosa*	Esteroidogénesis, proliferación celular, anti-apoptótico, estimulación del activador del plasminógeno, producción de prostaglandinas
Inhibina A	Granulosa	Regulación de la FSH, selección folicular, diferenciación folicular, ovulación
Inhibina B	Granulosa	Diferenciación folicular
Activina	Teca***; granulosa*	Selección folicular, inducción de la formación de receptores de LH y FSH, inhibe la proliferación celular
TGF-β1, -β2, -β3	Teca***	Antiapoptótico, estimulación del activador del plasminógeno, producción de prostaglandinas
BMP-4, -6, -7	Granulosa; teca	Esteroidogénesis, proliferación celular, diferenciación celular, secreción de inhibina/activina
BMP-2, -3, -5	Granulosa; teca	???
BMP-15	Disco germinal (oocito)***; granulosa*	Proliferación celular
GDF-9	Disco germinal (oocito)***; granulosa*	Proliferación celular
FGF-1, -2. -5, -7	???	Proliferación celular
TNF-α	Granulosa; teca	Pro-apoptótico, inhibe la diferenciación celular, inhibe la proliferación celular
BDNF	Teca	Selección folicular, esteroidogénesis

IGF-I: Insulin- like Growth Factor I (factor de crecimiento similar a la insulina I); IGF II: Insulin- like Growth Factor II (factor de crecimiento similar a la insulina II); EGF: Epidermal Growth Factor (factor de crecimiento epidérmico); TGFs: Transforming Growth Factors (factores de crecimiento transformantes); HB-EGF: Heparin-Binding EGF (factor de crecimiento similar al EGF unido a la heparina); BMPs: Bone Morphogenetic Proteins (proteínas morfogenéticas óseas); GDF-9: Growth Differentiating Factor 9 (factor de crecimiento diferencial 9); FGF: Fibroblast Growth Factor (factor de crecimiento fibroblástico); BDNF: Brain- Derived Neurothrophic Factor (factor neurotrófico derivado del cerebro).

Infundíbulo

El infundíbulo está dividido en dos zonas: la bolsa ovárica, que es la región que capta el oocito ovulado, y la zona chalacífera. En el infundíbulo se produce la fecundación, se deposita la capa externa de la membrana vitelina y se forman las chalazas del huevo. El oocito permanece una media de 15 a 50 minutos en esta región. En la base del infundíbulo existen glándulas tubulares especializadas llamadas nidos espermáticos, que almacenan esperma. La liberación de los espermatozoides de los mismos parece estar ligada a la dilatación mecánica generada por la presencia de la yema.

Magnum

Es la región más larga del oviducto, presenta grandes pliegues y una gran cantidad de células y glándulas secretoras. Aquí se forma y se deposita la clara o albumen en el transcurso de 3 a 3,5 horas. La clara constituye entre el 53-56 % del peso del huevo y tiene una función inmunitaria y nutritiva para el embrión. Es, en esencia, una solución acuosa de proteínas y minerales aunque también posee glucosa que es la principal fuente de energía para el embrión durante el desarrollo temprano. Las proteínas de la clara se sintetizan y se secretan por las células caliciformes del epitelio oviductal (avidina y ovomucina) y por las glándulas tubulares del oviducto (ovoalbúmina y lisozima). La síntesis proteica y el almacenamiento en gránulos secretores intracelulares son dependientes de las hormonas esteroideas del ovario y se incrementan antes de la ovulación. Sin embargo, la secreción de las proteínas del albumen se desencadena principalmente por el estímulo mecánico que genera la presencia de la yema en esta zona. Esta región también juega

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

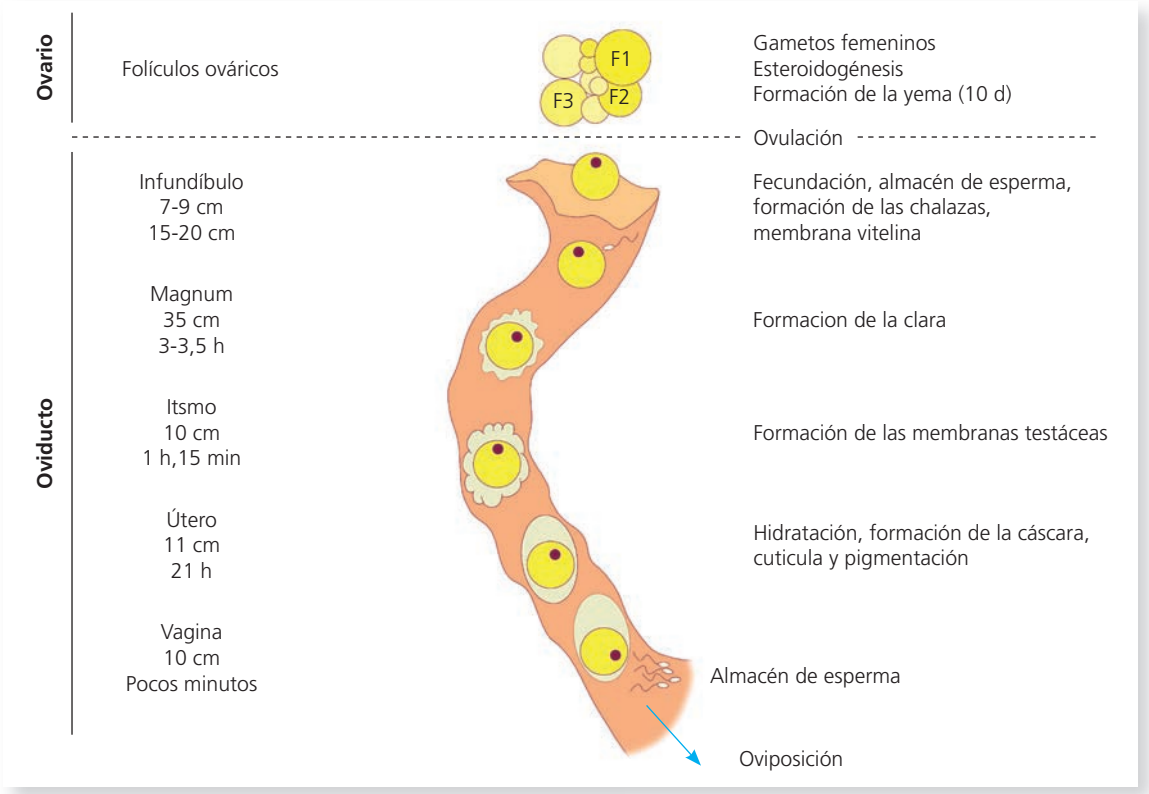


Figura 75.4 Esquema representativo de la formación del huevo en la gallina.

un papel muy importante en la secreción de agua, sodio, calcio, magnesio y cloro.

Istmo

Es la zona más fina del oviducto y, aunque presenta pliegues, estos son menos acentuados que en el tramo anterior. El huevo permanece en el istmo en torno a 60-75 minutos para formar las membranas testáceas o coquiliarias que se depositan sobre la clara. Las glándulas tubulares producen el componente proteico de las membranas testáceas, cuya secreción se estimula principalmente por el propio paso del huevo en formación. En la parte final del istmo, conocida como istmo rojo, se forma la capa interna de la matriz orgánica de la cáscara que enlaza con la membrana testácea externa, asegurando la unión con la misma. También comienza aquí la cristalización del carbonato cálcico. En este punto las proteínas del albumen están deshidratadas, por lo que el huevo en formación sale del istmo con un aspecto arrugado.

Útero

El huevo llega al útero unas 5 horas después de la ovulación y permanece allí unas 20-22 horas antes de ser expulsado. El útero, glándula cascarógena o coquiliaria es una región de gran diámetro que presenta una gran pared muscular y pliegues en distintas direcciones. El epitelio mucoso está formado por células ciliadas y células caliciformes bajo las cuales se ubican glándulas tubulares. En esta región se secreta agua y sales, se forma la cáscara del huevo y se produce la pigmentación del mismo.

Durante las primeras 6-7 horas se produce la hidratación del huevo o *plumping*. La hidratación del albumen hincha el huevo y permite distinguir sus distintas capas: albumen denso y fluido y las chalazas. A continuación se secreta sodio, potasio y bicarbonato y, a partir de ahí, se inicia la formación de cristales de carbonato cálcico ($CaCO_3$), proceso que dura unas 12 horas. La interrupción del proceso de calcificación ocurre de 2 a 4 horas antes de que el huevo sea expulsado. Al parecer, se produce por el incremento en la concentración de fosfatos en el interior del útero, los cuales inhiben la cristalización del $CaCO_3$. En las gallinas y pavas, el huevo experimenta una rotación de 180º antes de su expulsión, que favorece la torsión de las fibras proteicas del albumen denso; esto disminuye su volumen en el huevo, mientras que aumenta el volumen de albumen fluido, lo cual determina la calidad interna del mismo. Cuando el huevo se ex-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pulsa sin haber formado completamente la cáscara se denomina huevo en fárfara, hecho frecuente en pollitas jóvenes.

La cáscara típica del huevo de pollo pesa alrededor de 6 gramos y está formada, de dentro a fuera, por dos capas proteicas (capa mamilar y capa empalizada); la cáscara mineral, formada fundamentalmente por cristales de $CaCO_3$, y una cutícula orgánica (proteica) que la recubre. Tiene un grosor variable (alrededor de 300 µm) y está compuesta por un 1,6 % de agua, un 3,3 % de proteína (principalmente queratina), algunos restos de lípidos y un 95,1 % de materia inorgánica. Los tres minerales más abundantes son el calcio (98,2 %), el magnesio (0,9 %) y el fósforo (0,9 %). La cáscara tiene una estructura porosa, lo que permitirá el intercambio gaseoso entre el embrión y el medio exterior durante la incubación. La cutícula se forma en torno a las 22 horas de la entrada del huevo en el oviducto. Confiere resistencia a la cáscara y actúa como barrera contra posibles contaminaciones bacterianas. Si la cáscara se lava mecánicamente, la mayor parte de la cutícula se elimina. La cutícula puede estar o no pigmentada en forma de manchas características de la especie (en la perdiz) o del individuo (en la codorniz).

El calcio que forma la cáscara se absorbe a nivel intestinal (en el duodeno y al principio del yeyuno) o proviene del hueso. Se transporta por la sangre, en forma de calcio iónico (forma difusible) o bien unido a proteínas ligantes de calcio (CaBPs) (forma no difusible).

Durante el periodo de formación de la cáscara se aprecia un aumento de acidez en el buche (ácido láctico), proventrículo (ácido clorhídrico), molleja y duodeno. La acidez origina la disociación iónica que permite la absorción del calcio de la dieta. Esto es importante, teniendo en cuenta que la mayor parte del calcio depositado proviene directamente de la absorción intestinal, que aumenta del 40 al 80 % durante la formación de la cáscara. La vitamina D también juega un papel significativo en la absorción del calcio intestinal. La vitamina D_3 se convierte en 25-hydroxycolecalciferol D_3 (25-OH-D3) en el hígado y se almacena. Cuando las necesidades de calcio aumentan, se produce un incremento del 1-25-dihidroxicolecalciferol [1,25-(OH)2-D3] en el riñón a partir del 25-OH-D3. El 1,25-(OH)2-D3 es el metabolito activo de la vitamina D_3, que aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal al calcio y la producción de CaBPs. Los estrógenos (dependientes a su vez de la edad y del fotoperiodo) aumentan los niveles de calcio total del plasma, ya que también estimulan la síntesis de 1,25-(OH)2-D3. Por lo tanto, si la calcificación del huevo se produce durante el día, la cáscara es de mejor calidad ya que las aves tienen mayor disponibilidad de calcio de la dieta que durante la noche. Sin embargo, en programas de luz-oscuridad de 16-8 horas la formación de la cáscara tiene lugar entre las 8 de la tarde y las 8 de la mañana, es decir, durante el periodo de oscuridad principalmente.

El 99 % del calcio del organismo y el 80 % del fósforo se encuentran formando el esqueleto. El calcio óseo se utiliza principalmente cuando la absorción intestinal de calcio es insuficiente, ya sea por deficiencia de calcio en la dieta o en las horas nocturnas cuando el ave no tiene acceso al pienso. Aunque el hueso medular aporta un 30-40 % del calcio necesario (por la activación de los osteoclastos), la cáscara es más gruesa cuanto menor es la participación del calcio óseo. Además, hay que tener en cuenta que el fósforo mineral que se libera del hueso junto al calcio no interviene en la formación de la cáscara y se elimina por la orina junto con iones H^+ en forma de fosfatos ácidos. Por otro lado, una deficiencia en la ingesta de vitamina D continuada puede generar osteoporosis a largo plazo por una reabsorción excesiva de calcio óseo.

La activación de los osteoclastos en el hueso y del 1,25-(OH)2-D3 a partir del 25-OH-D3 del hígado está regulada mediante la hormona paratiroidea (PTH). Por el contrario, cuando existe un nivel elevado de calcio, otra hormona, la calcitonina, bloquea la reabsorción de calcio en los huesos mediante una disminución en la permeabilidad de las membranas plasmáticas de los osteoclastos al calcio iónico y un aumento en la excreción de orina del mismo.

En el oviducto, la distensión uterina producida por la presencia del huevo en formación desencadena la secreción de calcio a la luz. El paso del calcio ionizado a través del epitelio uterino se realiza mediante un mecanismo de transporte activo, con el consiguiente gasto de energía asociado. El proceso de calcificación de la cáscara lleva consigo una acidosis metabólica, ya que por cada ión carbonato depositado retornan a la circulación dos iones H^+, que deben ser neutralizados por los iones bicarbonato (HCO^{3-}); consecuentemente, la concentración de estos disminuye. La gallina contrarresta esta acidez mediante hiperventilación (eliminando CO_2) y eliminando los H^+ por la orina y reabsorbiendo los iones bicarbonato.

Existen varias teorías sobre los mecanismos de deposición del calcio. Según Simkiss y Taylor (1971), el 20 % de los iones carbonato provienen del bicarbonato sanguíneo. Los iones bicarbonato reaccionan en el oviducto formando carbonato y ácido carbónico (H_2CO_3), siendo este último deshidratado en H_2O y CO_2 por la acción de la anhidrasa carbónica. Esto explicaría el descenso de pH. Por lo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

tanto, según esta teoría, la incorporación de bicarbonato sódico en la dieta favorecería la calcificación de la cáscara. Según Mongin y Sauveur (1973), el motor que activa la formación de la cáscara sería la presencia del ion sodio (Na^+) secretado por las células glandulares en la luz uterina, acompañado por iones cloro (Cl^-) del plasma y del bicarbonato, producido por la hidratación del CO_2 en el interior de la célula por la anhidrasa carbónica (figura 75.5). Es importante resaltar que si se inhibe la producción de la anhidrasa carbónica, se suprime casi totalmente la formación de la cáscara. La reabsorción de iones H^+ y de Na^+ en mayor medida que de iones Cl^- genera un aumento de cargas positivas reabsorbidas, lo que favorece la salida del Ca^{2+} a la luz uterina. El bicarbonato y el Ca^{2+} precipitan sobre la cáscara en forma de carbonato cálcico $CaCO_3$.

Para la calcificación de un solo huevo, el útero transporta unos 2,3 gramos de calcio durante las 12 horas que el mismo permanece allí; lo que significa, para una producción anual de más de 300 unidades en gallinas ponedoras, unos 690 gramos, cantidad 30 veces superior al contenido total de calcio en la hembra. Esto justifica la necesidad de favorecer los elevados requerimientos energéticos y la absorción de calcio intestinal lentamente mediante una dieta adecuada, así como adaptar el régimen de comidas a los ciclos de formación del huevo para favorecer el origen intestinal del calcio frente al óseo en gallinas ponedoras.

Durante las 2-5 horas en las que el huevo permanece en el útero se produce la pigmentación de la cascara. El pigmento (porfirina) proviene del metabolismo de la hemoglobina.

Vagina

Es la región siguiente al útero y desemboca en la cloaca. No participa en la formación del huevo pero sí en la expulsión. El huevo no cae en la cloaca, sino que sale directamente al exterior desde la propia vagina por el prolapso de la misma. En la región del esfínter útero-vaginal también se produce el almacenamiento del esperma en nidos espermáticos. Los espermatozoides almacenados son fértiles entre 7 y 10 días en las gallinas, y entre 40 y 50 días en los pavos, lo que condicionaría la frecuencia de inseminación en caso de que se realice. En las especies salvajes el periodo de almacenamiento es muy variable y presenta distintas ventajas: si la hembra pierde una nidada, puede poner otra sin necesidad de un nuevo macho durante un periodo de tiempo determinado.

Solamente el esperma con motilidad y morfológicamente normal es almacenado en la unión útero-tubárica. Por lo tanto, esta región desempeña un papel selectivo en la fecundación, ya que solo deja pasar los espermatozoides con una motilidad adecuada. Los espermatozoides se acumulan en grupos inmóviles, con la cabeza dirigida hacia el fondo de la glándula y en contacto con las microvellosidades celulares. Para que puedan penetrar deben tener una adecuada motilidad. El almacenamiento parece realizarse de manera estratificada, primero

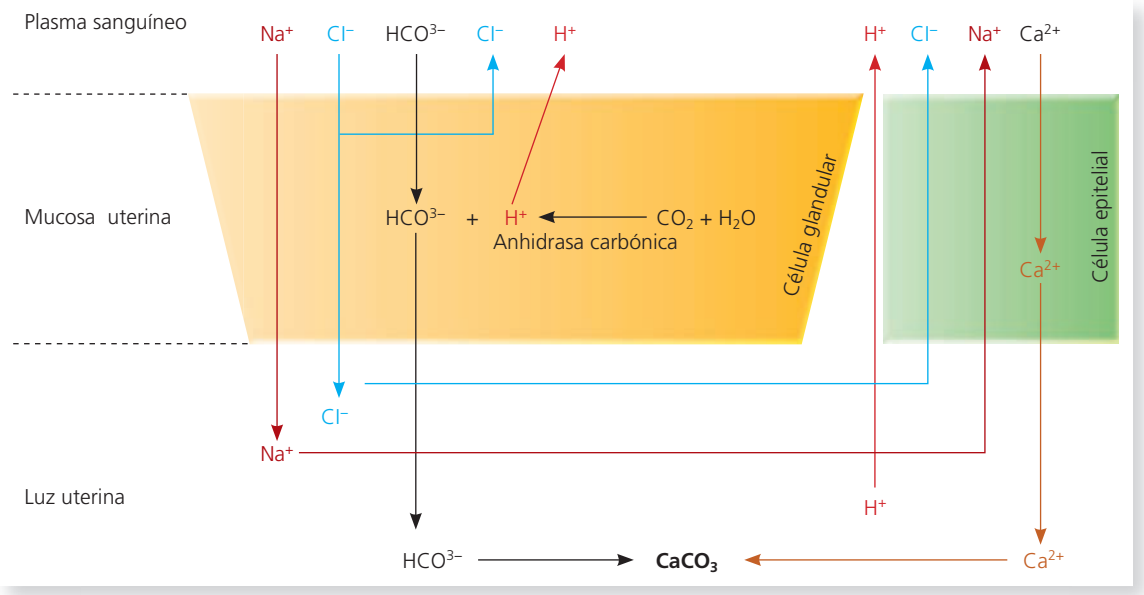


Figura 75.5 Representación de los intercambios iónicos que conducen a la precipitación del $CaCO_3$ sobre la cáscara. Modificado de Mongin, P. y Dauveur, B.; en Boorman, K.N. y Freeman, B. M. (eds), 1973.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ocupándose los pliegues más caudales y, de ahí, en dirección craneal. Los espermatozoides que penetran en último lugar son los primeros en salir para fecundar al oocito. La salida de los espermatozoides de los nidos no parece estar condicionada por su motilidad, sino por las contracciones oviductales, mediadas por la acción de la arginina-vasotocina (AVT) y las prostaglandinas, aunque los mecanismos no son del todo conocidos. Una vez superada esta zona, el movimiento de los espermatozoides hacia el infundíbulo está facilitado por las células ciliares de la mucosa del oviducto y por las contracciones antiperistálticas en ciertos estadios del ciclo. La clara en el magnum dificulta más el paso de los espermatozoides que la presencia del huevo con cáscara en el útero. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de albumen en la zona del magnum favorece la actividad metabólica de los espermatozoides.

Control hormonal

Se han localizado receptores de progesterona (R-P_4) en el epitelio superficial del oviducto, en las glándulas tubulares, en los fibroblastos del estroma y en las fibras musculares lisas, lo que indica una posible acción directa de esta hormona sobre la función oviductal. En particular se sabe que la progesterona influye en la producción proteica de los componentes de la clara, en la contracción del miometrio y en la formación del huevo. Los estrógenos en las aves favorecen la expresión de R-P_4 en el oviducto. Los estrógenos intervienen en el crecimiento del oviducto, en la síntesis de las proteínas de la clara en el magnum, en la formación de hueso medular y en el aumento de la retención fósforo-calcio al inicio del periodo de la puesta. También median en la oviposición y, posiblemente, en el comportamiento alimentario vinculado a la formación del huevo (avidez por el calcio) y en la aparición de caracteres sexuales secundarios femeninos. Es interesante remarcar que la expresión del receptor de GH es mayor en el epitelio mucoso del oviducto y, a su vez, en la zona del magnum. Va disminuyendo en el útero, istmo e infundíbulo progresivamente. Esto parece indicar que la GH está implicada en el proceso de formación del huevo, más que en el desarrollo del propio tejido. De hecho, el aumento en la expresión del receptor de GH en el útero está relacionado con un aumento del espesor de la cáscara en gallinas ponedoras.

Oviposición

La expulsión del huevo se produce gracias a la contracción de los músculos abdominales, del útero y del esfínter útero-vaginal. Aunque los factores que intervienen en la oviposición no están muy claros, se sabe que influyen las hormonas de la hipófisis posterior o neurohipófisis, que en las gallinas son la oxitocina, la AVT y posiblemente la vasopresina, produciendo la contracción del oviducto. Sin embargo, no parecen ser esenciales en este proceso, ya que la extirpación del lóbulo posterior de la hipófisis no inhibe la oviposición. Por el contrario, si se elimina el folículo postovulatorio (FPO), la oviposición se retrasa una media de 1 a 7 días. Esto indica que la P_4, la $PG_{F2\alpha}$ y, especialmente, la PGE producidas por el FPO favorecen la contracción del útero y la relajación de la vagina, lo que hace presuponer que podrían jugar un papel más importante si cabe que las hormonas hipofisarias en la oviposición. De hecho, se han localizado sitios de unión específicos para la AVT y la $PG_{F2\alpha}$ en las fibras musculares del útero y se ha demostrado que la AVT, a su vez, estimula la síntesis y la secreción de PGs en el útero, favoreciendo así su contractibilidad. Por lo tanto, las PGs parecen mediar el efecto de la AVT en la oviposición. Durante la oviposición, también se inicia el comportamiento maternal de incubación. Este comportamiento desaparece si se elimina el FPO, ya que está mediado por la P_4.

Además, la presencia del propio huevo, el grosor, la consistencia de la cáscara e incluso el tiempo de permanencia en el útero podrían provocar las contracciones reflejas de los músculos abdominales que facilitan la expulsión del mismo.

Otros factores como la corticosterona, adrenalina, noradrenalina *y* acetilcolina, que influyen en la contractibilidad uterina, podrían estar involucrados en la oviposición al igual que ocurría en la ovulación, aunque la relevancia y sus mecanismos de acción no están aún dilucidados.

Ritmos de puesta

El periodo transcurrido entre la ovulación y la oviposición o puesta varía entre especies. En la gallina este intervalo es de 24-26 horas. No vuelve a ovular hasta que no han transcurrido al menos 15-75 minutos desde la última oviposición. Por lo tanto, cada día se producirá un retraso en la ovulación y en la puesta siguiente respecto al anterior. Este retraso implica que habrá un momento en que el ave ponga un huevo al final de la tarde, pero no ovule de nuevo hasta el día siguiente o, incluso, puede estar varios días sin ovular y, por lo tanto, esté ese periodo sin poner huevos (pausa). Esto es debido a que el día que precede la última oviposición de una serie, el pico preovulatorio de LH no se presentó, lo cual es coherente con la au-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sencia de ovulación y la aparición de un periodo de descanso al día siguiente. Como se ha indicado previamente, cada 24 horas se produce un pequeño aumento de LH que favorece la expresión de la proteína StAR en el folículo preovulatorio (F1) e induce la secreción de P_4 que, a su vez, provoca la descarga preovulatoria de LH y la ovulación. El desfase entre el ciclo de maduración folicular (cada 26 horas) y el de la liberación del primer pico de LH (cada 24 horas) origina que en un día determinado no haya un folículo preovulatorio (F1) lo suficientemente maduro como para responder al aumento de LH y secretar los niveles de P_4 necesarios para inducir la descarga preovulatoria de LH y la ovulación. Varios autores han descrito que existe un periodo abierto de entre 4-11 horas al día durante el cual se puede producir la descarga preovulatoria de LH. Si la formación del folículo F1 no coincide con este periodo, la ovulación no ocurrirá. En 2007 se descubrió, además, la existencia de genes reloj en los folículos F1 de las codornices, cuya expresión parece estar relacionada con la regulación de los ciclos circadianos, ya que controlan la expresión de la proteína StAR en el folículo F1, independientemente de la LH.

El número de huevos sucesivos producidos entre dos periodos de pausa se denomina secuencia de puesta, serie de puesta, serie ovular o nidada (figura 75.6). El periodo comprendido entre el inicio de dos series de puesta sucesivas se denomina ciclo de puesta. El periodo de puesta define el tiempo durante el cual el ave está en fase de producción (entre 12 y 20 meses en gallinas). Para reproductoras pesadas, en el pico de puesta el número de huevos en las secuencias será de 5-6. A medida que las reproductoras se hacen más viejas, la longitud de las secuencias decrece.

Como se ha indicado previamente, un incremento progresivo en las horas de luz adelanta la madurez sexual, estimula el comportamiento sexual y la función reproductiva. Por ello, en las granjas avícolas se suele utilizar la luz artificial para controlar el fotoperiodo. La estimulación máxima se produce con fotoperiodos de 12-14 horas de luz. Sin embargo, este programa puede ser estimulador o inhibidor en función de las horas de exposición a la luz previas. Si el ave percibe que la longitud del día aumenta, es estimulador. Si la exposición a días largos es prolongada en el tiempo, finalmente deja de ser un estímulo positivo y es lo que se denomina fotorefractoriedad. En este caso sería necesario volver a un fotoperiodo con menos horas de luz para inactivar la fotorefractoriedad y estimular la fotosensibilidad del ave. En aves salvajes, la fotorefractoriedad marca el final de la estación reproductiva.

FISIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO

A la gran cantidad de datos que existen sobre la reproducción en la hembra de las aves domésticas, se opone una relativa escasez de conocimientos sobre los machos reproductores. Sin embargo, el macho ejerce un papel fundamental tanto en la progresión del proceso genético, como en la fecundación de los huevos.

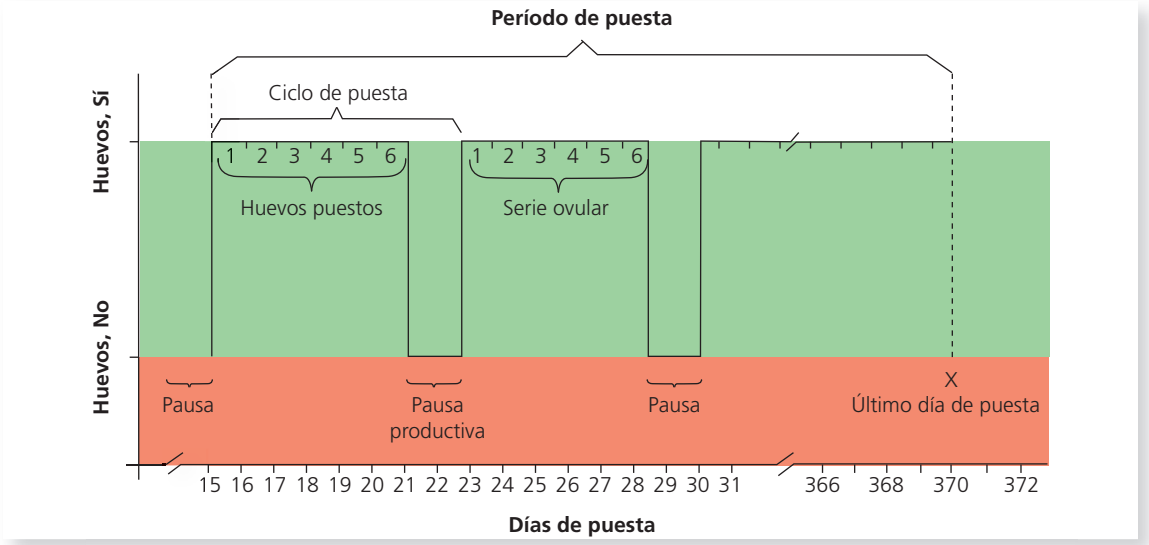


Figura 75.6 Serie, ciclo y periodo de puesta de la gallina. Modificada de De Buxadé Carbo, C., 1987.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El aparato reproductor del macho está constituido por tres unidades funcionales: los testículos, el epidídimo y los conductos deferentes, que desembocan en una papila o vesícula espermática en la pared dorsal de la cloaca *(urodeum)*. Carecen de glándulas accesorias, por lo que la composición del semen aviar difiere de la de los mamíferos.

Desarrollo del aparato reproductor del macho

Antes de la diferenciación gonadal (en torno al día 6 de incubación), las aves presentan gónadas pares, que pueden desarrollarse a ovario o testículo, oviductos (conductos de Müller) y conductos deferentes (conductos de Wolf) rudimentarios. La formación del tracto reproductor del macho parece ser dependiente de la expresión de genes ligados al genotipo (ZZ) y a la habilidad limitada de producir estrógenos en el momento de la diferenciación gonadal, debido a una disminución en la producción de aromatasa. En aves, los genes DMRT1 y SOX9 están conservados y su expresión está relacionada con la formación de los testículos. Recientemente se están identificando otros genes que se expresan diferencialmente en torno al día 6-9 en machos y hembras, y que están relacionados con la diferenciación gonadal en aves. La expresión de algunos de ellos, como TOM1L1, TTR y ZEB1, parece estar bajo el control de FSH y LH. La hormona antimüleriana secretada por las células del Sertoli testiculares induce la regresión de los conductos de Müller, inhibe la actividad aromatasa y estimula la producción de andrógenos por parte de las células de Leydig testiculares. Esta secreción de hormona antimülleriana parece estar bajo el control de SOX9. Los conductos deferentes proceden del mesonefros y tardan unas 8-10 semanas en formarse completamente en el pollo. Este proceso está mediado por la testosterona, que permanece constante a niveles del 12 % respecto a los observados en el adulto. En el momento del nacimiento el peso de los testículos ronda los 4 gramos. El túbulo seminífero posee una cantidad notable de células de Sertoli, aunque la actividad espermatogénica no se inicia en todos los túbulos a la vez. Antes de la pubertad, las células de Sertoli proliferan abundantemente, se diferencian y aumentan su tamaño bajo el control de la FSH y las hormonas tiroideas. Así, a las 8-10 semanas el testículo ya posee más de 100 millones de células de Sertoli, cifra que no varía demasiado durante la vida adulta. Los túbulos seminíferos se desarrollan igualmente aumentando en longitud y en diámetro. Estos fenómenos hacen que el tamaño del testículo también aumente. Durante la pubertad (en torno a las 10 semanas) se produce la activación de la espermatogénesis y, como consecuencia, la aparición de los primeros espermatozoides. Sin embargo, inicialmente no alcanza un valor óptimo y la calidad de los espermatozoides es baja en este proceso. Asimismo, la calidad de los espermatozoides es baja en este periodo. La madurez sexual en los machos aparece en torno a los 5-7 meses de edad. Entonces el peso de los testículos alcanza valores de 10-12 gramos de media y el rendimiento numérico de la espermatogénesis alcanza niveles óptimos. Aun así, el peso testicular, el número de células germinales y la producción testicular de espermatozoides difieren considerablemente de un individuo adulto a otro.

Testículos

Los testículos de las aves son órganos pares situados en la cavidad abdominal, craneales a los riñones y en la base de los pulmones. Están suspendidos por el mesorquio. La irrigación proviene de la arteria testicular, la cual procede de la aorta directamente. Las arterias penetran en el interior y se ramifican. Dan lugar a vénulas que confluyen hasta formar las venas testiculares subalbugíneas que desembocan en la vena cava. No presentan plexo pampiniforme que regule la temperatura del testículo, así que la espermatogénesis se produce de manera fisiológica a la temperatura corporal, es decir, a 41-43 °C. Los testículos son grandes y representan el 1 % del peso vivo del macho aunque, como ya se ha comentado, existen amplias variaciones individuales y según la estación del año, ya que esta determina en muchas aves los periodos de actividad y descanso reproductivo. Los testículos tienen una doble función: la producción de gametos masculinos y de hormonas esteroideas.

Cada testículo está formado por un parénquima tubular no tabicado rodeado de una cápsula de tejido conjuntivo (albugínea). El parénquima tubular está compuesto, a su vez, por los túbulos seminíferos y el tejido intersticial.

Los túbulos seminíferos presentan una longitud total de entre 100 y 300 metros, y un diámetro medio de 250 y 300 µm. Constituyen el 90 % del volumen testicular. El epitelio seminífero contiene las células de Sertoli y las tres categorías de células germinales (espermatogonias, espermatocitos y espermátidas). Las uniones estrechas entre las células de Sertoli adyacentes contribuyen a formar un entorno cuidadosamente regulado para realizar la espermatogénesis. Los túbulos seminíferos están conectados entre sí en las aves, aunque permanecen separados del compartimento intersticial por una

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

pared llamada túnica propia. La parte externa de la túnica propia tiene células fibroblásticas y mioides que favorecen el transporte de los espermatozoides hacia el exterior del testículo. La parte más interna o membrana basal regula el intercambio de sustancias entre ambos compartimentos.

El tejido intersticial está formado por tejido conjuntivo, una red arterio-venosa, linfática y nerviosa con terminaciones adrenérgicas y colinérgicas. Contiene las células de Leydig, encargadas de la secreción de testosterona.

Conducto deferente y órgano copulador

Los túbulos seminíferos conectan con la rete testis del epidídimo, que comunica con una red de conductos eferentes, los cuales desembocan en el conducto del epidídimo (figura 75.7). Este último continúa formando el conducto deferente de unos 30 cm, que desemboca en el urodeum a través de una vesícula espermática. El conducto deferente es el lugar de maduración y almacenamiento de los espermatozoides.

El órgano copulador está formado por repliegues redondeados y linfáticos, el falo y los cuerpos vasculares paracloacales. Estos últimos están localizados cerca de las vesículas espermáticas y están formados por glomérulos vasculares que se llenan de linfa en el momento de la erección. La linfa trasuda en la cloaca a través de los repliegues linfáticos en forma de fluido transparente, que se mezcla con el semen. En el momento de la erección, los repliegues redondeados forman una ligera protuberancia hacia el exterior que constituye un pequeño canal por donde se evacúa el eyaculado junto con la linfa. El órgano copulador es residual en el gallo, el pavo y la pintada, por lo tanto la cópula se produce por contacto. Sin embargo, los palmípedos presentan un órgano copulador o falo desarrollado (12-15 cm en erección) que permite la penetración durante la cópula. No es un pene real (pseudopene), ya que el esperma fluye a través de una ranura espiral.

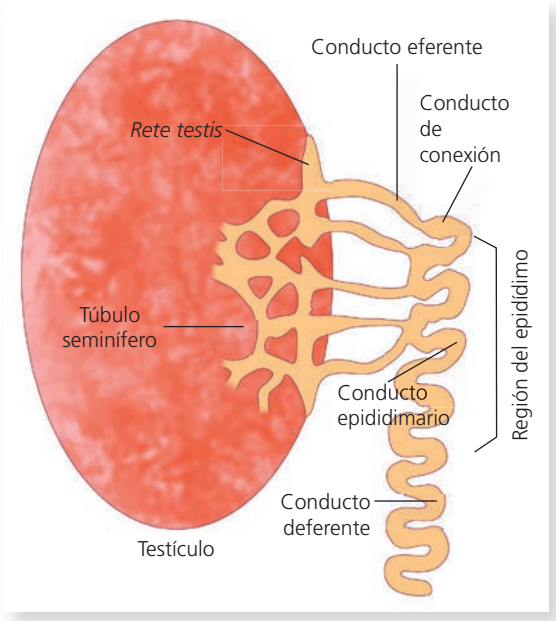


Figura 75.7 Representación esquemática de la red tubular del tracto reproductor masculino en el gallo. Modificada de Lake, P.E.; en King, A.S. y McLellannd, J., 1981.

Espermatogénesis testicular

La espermatogénesis se define como el conjunto de transformaciones que acontecen en las células germinales desde la espermatogonia hasta el espermatozoide, sin que se produzca ninguna división celular. Estos cambios se producen mientras las células germinales avanzan desde la base a la luz del túbulo seminífero. Durante este proceso las espermatogonias ovoides de 7 a 9 µm, inmóviles y no fecundantes se deben transformar en espermatozoides de 100 µm de largo, haplodides, móviles y fecundantes. Estos cambios implican también la formación del acrosoma y del axonema, la pérdida de citoplasma (97 %) y el reemplazo de las de las proteínas histonas por protaminas que condensan los cromosomas. En la codorniz, la espermatogénesis entraña 12 pasos morfológicamente distintos, mientras que en el gallo solamente se han descrito de 8 a 10.

Las células germinales no se diferencian de forma continua, sino que forman asociaciones en el túbulo seminífero con las células de Sertoli, referidas como estadios del epitelio seminífero. Cada asociación contiene células germinales en distintas fases del desarrollo. El epitelio seminífero va pasando por distintos estadios hasta que termina un ciclo, que dura 2,69 días en la codorniz o 3-4 días en el gallo. La duración de cada estadio no es constante, varía de 2,5 a 15 horas.

Las espermatogonias se producen y se renuevan durante toda la vida productiva del adulto, al contrario de lo que ocurre en las hembras. En el gallo hay dos tipos de espermatogonias: A y B. Sin embargo, en la codorniz se han descrito cuatro tipos (A_d A_{p1} A_{p2} y B). El esquema y la cronología de las divisiones espermatogoniales no se conoce con exactitud en las aves, al contrario de lo que ocurre en mamíferos. Esto hace que sea difícil establecer la duración de la espermatogénesis total, aunque

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

se estima que es de unos 20-21 días en el gallo y de 12,8 días en la codorniz; un tiempo menor, en cualquier caso, que el de los mamíferos.

En el gallo, los espermatocitos tipo I se encuentran en estadio de profase I durante 5,5 días y están englobados en el citoplasma de las células de Sertoli, lo que indica que estas pueden jugar un papel fundamental en la diferenciación de las espermatogonias a espermatocitos. La primera división meiótica dura unos 0,5 días y da lugar a los espermatocitos de tipo II (diploides). La segunda división meiótica da lugar a las espermátidas redondas (haploides). El alargamiento de las espermátidas dura una media de 7,5 días. La espermiación es el proceso a través del cual las espermátidas son a su vez expulsadas a la luz del túbulo seminífero. En ese momento reciben el nombre de espermatozoides. En las aves, la diferenciación de las espermátidas en espermatozoides se produce fundamentalmente del mismo modo que en mamíferos, aunque el núcleo de las espermátidas es más alargado. El movimiento de los espermatozoides a través del túbulo seminífero hacia el exterior parece estar motivado principalmente por el aumento de la presión hidrostática, debida a las secreciones del epitelio seminífero y por la contractibilidad de las células mioepiteliales de la pared tubular. Desde el punto de vista funcional, el reducido número de mitocondrias en la porción intermedia del espermatozoide de las aves podría explicar su escasa actividad metabólica y velocidad comparada con la que presentan los espermatozoides de los mamíferos.

El proceso de la espermatogénesis depende de las células de Sertoli, ya que intervienen en el mantenimiento de la estructura general del epitelio seminífero, en la reabsorción de residuos citoplasmáticos de las células germinales y tienen una función secretora, especialmente de hormonas esteroideas e inhibina. Estas células están sujetas al control de las gonadotropinas hipofisarias, especialmente de la FSH y las hormonas tiroideas.

Maduración y transporte de los espermatozoides

Los espermatozoides testiculares tienen poca motilidad y poder fecundante. En la red tubular se produce la maduración final (capacidad fecundante y motilidad), el almacenamiento de los mismos y se elabora el plasma seminal.

Los espermatozoides adquieren su capacidad fecundante y su motilidad antes de alcanzar la mitad distal de los conductos deferentes. Estudios *in vitro* han demostrado que a lo largo del trayecto el acrosoma adquiere la capacidad proteolítica y de penetración. Sin embargo, se ha demostrado que los espermatozoides testiculares depositados en el oviducto después del esfínter útero-vaginal tienen capacidad fecundante probada, aunque esta es reducida comparada con la de los espermatozoides de la parte distal. Aunque el tránsito de los espermatozoides a través del sistema de conductos parece ser pasivo, se produce rápidamente (1-4 días), lo que implica que el proceso de maduración dura pocas horas (menos que la maduración en el epidídimo de los mamíferos). Todo parece indicar que las contracciones del conducto deferente son las principales responsables de este movimiento. Estudios *in vitro* han demostrado que, a lo largo del trayecto, los espermatozoides adquieren gradualmente su motilidad, y el acrosoma adquiere la capacidad proteolítica y de penetración. El 65 % de los espermatozoides se almacena principalmente en la mitad distal de los conductos deferentes. Esta zona es la más ancha y se considera una reserva extragonadal de espermatozoides que puede contener la producción testicular de 3-4 días. Los espermatozoides pueden sobrevivir al menos dos semanas bajo la influencia de la testosterona testicular, aunque su calidad disminuye con el tiempo.

El plasma seminal de las aves no contiene fructosa, citrato, inositol y fosforilcolina, componentes que se encuentran normalmente en el semen de los mamíferos. La composición en la rete testis es similar a la que presenta el túbulo seminífero. Sin embargo, muchos de los solutos secretados son reabsorbidos en los conductos eferentes, por lo que su composición en la porción distal del conducto deferente es distinta.

Control endocrino de la función testicular

A igual que ocurre en las hembras, el aumento del fotoperiodo estimula el eje hipotálamo-hipófisis gonadal (HHG) y, por lo tanto, la secreción de GnRH, y de FSH y LH. Estas hormonas favorecen el desarrollo testicular, la espermatogénesis y la producción de testosterona (T) en el testículo. Al igual que ocurre en la hembra, la percepción del fotoperiodo se produce a través de fotoreceptores DBPs del hipotálamo, como la melanopsina, opn5 y la VA-opsina, que podrían estar implicados en la activación de neuronas secretoras de GnRH. Aunque presentan GnRHI y II, la primera es la que está involucrada en la secreción de gonadotropinas. La GnIH suprime la secreción de T y la espermatogénesis, disminuyendo la actividad de las neuronas secretoras de GnRH y la secreción de gonadotropinas en la hipófisis. También actúa de manera autocrina y paracrina a nivel testicular, ya que se ha descrito que el testículo produce GnIH y su receptor.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Las gonadotropinas son esenciales para la función reproductiva en el macho, ya que tras la realización de una adenohipofisectomía se observa el colapso del epitelio seminífero, la regresión testicular y la atrofia de los conductos epididimarios y deferentes.

La FSH actúa principalmente sobre las células de Sertoli, mientras que la LH lo hace sobre las células de Leydig, mediante su unión por receptores específicos.

Hormona luteinizante y testosterona

La LH estimula la diferenciación de las células de Leydig y la producción de androstenodiona y T por las mismas de manera rápida. Los niveles de LH sanguíneos aumentan en fotoperiodos estimulantes o cuando se alcanza la madurez sexual. Los niveles de T en sangre están en torno a los 5-15 nM. Esta concentración es menor que la encontrada en los testículos, aunque los niveles son superiores a los de las hembras. La T es esencial para la espermatogénesis, el mantenimiento de los conductos epididimarios y deferentes, los caracteres sexuales secundarios (cresta y barbillas) y el comportamiento sexual. Amortigua la secreción de GnRH y LH mediante la aromatización de los estrógenos. El *feedback* negativo también puede deberse a factores dopaminérgicos, a opioides endógenos y a la corticoesterona, en respuesta a la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Por el contrario, neuronas noradrenérgicas estimulan la secreción de GnRH. La T también ejerce una acción autocrina a nivel testicular, ya que las células de Leydig pueden responder a la T incluso antes de llegar a la pubertad. Este efecto es mediado por proteínas kinasas dependientes de AMPc.

Hormona folículo estimulante

El efecto de la FSH se potencia por la T. La espermatogénesis depende de la disponibilidad de FSH y T, de la actividad de las células de Sertoli y de sus interacciones con las células germinales en desarrollo. La FSH favorece la actividad aromatasa en las células de Sertoli y el crecimiento de los túbulos seminíferos, aunque su mecanismo de acción y funciones están menos estudiadas que en la hembra. La inhibina testicular controla la producción de T e inhibe la secreción de FSH, mientras que la activina la activa.

Hormona de crecimiento

Se ha indicado la presencia de hormona de crecimiento o somatotropina (GH), hormona liberadora de somatotropina (GHRH) y receptor de la GH (R-GH) en los testículos y conductos deferentes del gallo adulto, y se ha demostrado que el testículo produce GH *in vitro*. En particular, se han localizado en espermatogonias, espermatocitos primarios y en túbulos seminíferos, pero no en espermatocitos secundarios, espermátidas o espermatozoides. Estos hallazgos indican que la expresión de GH parece estar regulada según el estadio de la espermatogénesis y sugieren que actúa de manera endocrina, paracrina y autocrina estimulando la espermatogénesis, y que este efecto es mediado por receptor. La GH también estimula la proliferación celular en el testículo y tiene un efecto anti-apoptótico. La cantidad de GH en los conductos deferentes aumenta entre las 4 y las 15 semanas de edad, lo que sugiere que esta hormona actúa durante el desarrollo testicular y la pubertad. Estudios recientes han demostrado la co-localización de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) junto con la GH en los testículos del gallo. La TRH favorece la secreción de GH en los testículos, por lo que puede estar involucrada en la regulación de los procesos en los que interviene la GH, como el control del tamaño testicular.

FECUNDACIÓN

En la monta natural, el gallo eyacula de 0,5 a 1,5 ml de semen que contiene entre 500 y 800 millones de espermatozoides. Si el oviducto está vacío, un número reducido de espermatozoides puede ascender desde la vagina al infundíbulo, donde se producirá la fecundación en unos 15 minutos, aunque en condiciones normales el tiempo medio es de 24 horas. Una vez allí, los espermatozoides se aglutinan frente al disco germinal y se unen a la membrana perivitelina de esa zona. La membrana perivitelina que rodea el oocito es una matriz glicoproteica extracelular especializada, equivalente a la zona pelúcida de los mamíferos. En el genoma de la gallina están presentes 6 genes que codifican para las distintas glicoproteínas (ZP1, ZPA/ZP2, ZPB/ZP4, ZPC/ZP3, ZPAX y ZPD). Las glicoproteínas que conforman esta matriz juegan un papel muy importante en la interacción entre el espermatozoide y el oocito. La localización de ZP2 en la región del disco germinal en el oocito maduro sugiere que ZP2 participa en la unión y en la penetración del espermatozoide preferentemente en esa zona. La reacción acrosómica permite la liberación de acrosina y la penetración a través de la membrana perivitelina. Después de la fusión de los pronúcleos se forma el zigoto, que dará lugar a un nuevo individuo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

DESARROLLO EMBRIONARIO

Desde la fecundación a la oviposición

La fusión de los pronúcleos se produce aproximadamente a las tres horas de la fecundación. Una hora más tarde comienzan las primeras divisiones celulares en el disco germinal y, con ellas, el desarrollo del embrión. La segmentación es discoidal y dará lugar a una mórula en estrella. Durante su tránsito por el oviducto, en torno a las 20 horas, se forma una cavidad en el embrión llamada blastocele que da lugar en el blastodermo a la aparición de dos zonas concéntricas (zona translúcida y zona opaca o blástula primaria). Los ejes de simetría del futuro embrión quedan fijados durante la formación de la cáscara. Cuando se produce la oviposición, el embrión o blástula secundaria posee de 40.000 a 80.000 células. Debido al descenso de temperatura, en este momento (< 21ºC) el desarrollo embrionario se detiene hasta que el huevo es incubado.

Desde la oviposición a la eclosión (periodo de incubación)

A las 18 horas de incubación se han formado la línea primitiva, así como el nódulo de Hensen y concluye la gastrulación. En ese momento ya se han formado el endodermo, mesodermo y ectodermo, que darán lugar a los tejidos y órganos del individuo. Se inicia entonces la neurulación. A las 23 horas se visualiza el repliegue cefálico o la placa neural y se empiezan a formar los somitas, de los cuales derivará el esqueleto y musculatura. El mejor método para valorar el desarrollo embrionario en este momento es evaluando el número de somitas formadas. El segundo día de incubación se forman la vesícula óptica, el oído interno y el corazón, que empieza a latir. Los vasos sanguíneos llegan a la zona extraembrionaria. Comienza la torsión a la izquierda del embrión, la flexión de la cabeza y se forman las cinco vesículas cerebrales. En este momento también se empiezan a formar los anejos fetales (saco vitelino, amnios, alantoides y corion), que favorecen el intercambio de nutrientes y oxígeno hasta la eclosión y confieren protección al embrión.

El saco vitelino comunica con el intestino a través del pedículo vitelino. Es el órgano nutricional extraembrionario. En el momento de la eclosión el saco vitelino pesa 5 gramos. Este se incluye en la cavidad abdominal para proveer de alimento al pollito durante los dos días siguientes.

La cavidad amniótica está completamente formada a los 4 días de incubación. Aísla y protege al embrión.

El alantoides es un divertículo endodérmico que se forma a las 60 horas en la parte posterior del pedículo vitelino. Se une al corion y forma el alanto-corion (entre el día 3 y 5), que a su vez está unido a la parte interna de la cáscara. El alanto-corion está muy vascularizado y constituye el órgano respiratorio del embrión hasta el día 19 de incubación. Además, juega un papel fundamental en el transporte de calcio desde la cáscara (a partir del día 13) para el correcto desarrollo del esqueleto del embrión, interviene en la absorción de la clara y permite el almacenamiento de sustancias excretadas por el riñón embrionario.

Los acontecimientos morfológicos más notorios que se producen a partir del tercer día se exponen en la tabla 75.2.

Durante el desarrollo embrionario, el huevo se deshidrata y la cámara de aire se hace cada vez más grande. A partir del día 13-14, el embrión ya tiene su apariencia externa definitiva, pero no adquiere una posición fija dentro del huevo hasta el día 17-18 de incubación. Se va adaptando para orientar la cabeza hacia la cámara de aire del huevo y cuando contacta con ella comienzan a funcionar los pulmones. El día 21, el pollito golpea el cascarón con el pico y se produce la eclosión, que dura entre 10 y 20 horas.

Momentos críticos

- A las 16 horas, cuando se forma la línea primitiva.
- El día 2, cuando se forma la red sanguínea vitelina.
- El día 3-5, cuando se fusionan la membrana alanto-corion y se inicia el intercambio gaseoso (día 4). En este momento se produce un incremento del metabolismo de proteínas y lípidos con el consiguiente aumento de amoniaco, dióxido de carbono y ácido láctico, que deben ser eliminados correctamente. De lo contrario, su acumulación producirá la muerte del embrión.
- El día 18-20, cuando se produce la rotura de la cámara de aire y se inicia la respiración pulmonar. Una mala posición del embrión o la persistencia del líquido amniótico (lo que se conoce como *stick embryo*) son las principales causas que dificultan este proceso.

INCUBACIÓN

En las aves no domésticas, la cloquez o incubación aparece de forma sistemática tras la producción de un cierto número de huevos (cuando

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 75.2 Principales acontecimientos visibles del desarrollo embrionario durante el periodo de incubación. *: puntos críticos del desarrollo embrionario. Modificado de Hamburger, V. y Hamilton, H.L., 1951.

Día de incubación	Acontecimientos visibles
3 *	Brotes de las patas y alas. Estructura nasal. Se hace visible el sistema vascular. Flexión cervical total. Pequeña vesícula alantoidea. Amnios rodea al embrión. 40-43 somitas.
4 *	Embrión totalmente a la izquierda. Corion y alantoides fusionados. Desarrollo de las alas. Primeros movimientos de la cabeza. Formación de la lengua.
5 *	Movimiento del tronco. Corazón tabicado. Comienza la formación de los órganos reproductores y la diferenciación sexual.
6	Primer esbozo del pico y diente córneo. Contracción del amnios. Cuatro dedos en las patas.
7	Siete esbozos en hileras de plumas en la parte posterior. Formación de los sacos aéreos.
8	Cuello y boca formados. Miembros articulados.
10	Esbozo de la cresta. Folículos plumosos en la tibia.
12	Cierre de párpados. Plumón en alas. Meato auditivo rodeado de folículos plumosos.
14	Cuerpo cubierto de plumón. Ojo cerrado. Aparecen escamas y uñas. Huesos calcificados. Órganos principales diferenciados.
16	Orientación del cuerpo según el eje mayor del huevo. Cornificación de escamas, uñas y pico. Riñón definitivo funcional.
18 *	Cabeza gira hacia la derecha y se coloca debajo del ala.
19-20 *	Picado de la cámara de aire. Comienzo de respiración pulmonar y vocalización. Invaginación del saco vitelino en el abdomen.
21	Eclosión.

se completa la nidada) y lleva pareja la regresión ovárica, la supresión de la puesta, la incubación de los huevos y el cuidado de la progenie. Sin embargo, el comportamiento maternal no es deseable en gallinas reproductoras, ya que mientras tanto la ovulación se paraliza. La cloquez se puede evitar si se retiran los huevos inmediatamente después de ser puestos, mediante selección genética en contra del comportamiento maternal y evitando la formación de nido.

Durante la incubación, la abertura de la cloaca se estrecha, los huesos de la pelvis se acercan y la cresta palidece. Se produce un desplume de la zona abdominal y el desarrollo de zonas edematosas y muy vascularizadas en la dermis, apareciendo las denominadas placas incubadoras.

Estas modificaciones se producen para mejorar el intercambio de calor entre la ponedora y el huevo. La incubación está asociada con un aumento de la agresividad y una disminución del consumo de alimento y agua, ya que las gallinas permanecen más del 90 % del tiempo incubando. Se produce también el giro de los huevos, el ahuecado de las plumas y la emisión de sonidos característicos. Sin embargo, el comportamiento es muy variado entre especies. En palomas y tórtolas, la pared del buche se modifica en el segundo periodo de incubación en ambos sexos para producir la leche del buche, que contiene entre un 13-19 % de proteínas y un 7-13 % de lípidos.

Para que se desencadene la incubación debe existir una interacción ambiental y genotípica con el sistema endocrino. Se ha observado que el incremento de temperatura y del fotoperiodo estimula la secreción de prolactina (PRL) en el lóbulo anterior de la hipófisis, que a su vez es controlada por la hormona liberadora de prolactina producida en el hipotálamo. El incremento de los niveles de PRL en plasma reduce la pulsatilidad y concentración de gonadotropinas FSH y LH. Esto provoca la regresión ovárica y la disminución de los niveles de E_2, T y P_4. La PRL se mantiene elevada a lo largo del periodo de incubación, por lo que la producción de huevos se interrumpe. La visión del nido y el contacto táctil con los huevos sobre la pared abdominal juegan un papel importante en el mantenimiento de dichos niveles elevados. La PRL también favorece la formación de las placas incubadoras y de la leche del buche. Por lo tanto, esta hormona es la principal responsable de la aparición del instinto maternal

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en las hembras, aunque se ha demostrado que los niveles de PRL son mayores en los machos de aquellas especies en las que ellos incuban los huevos en vez de las hembras. El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) parece ser el principal factor estimulador de la secreción de PRL en aves, aunque otras hormonas como la GH también se elevan en el periodo de cría de los polluelos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abad, J.C. y Castelló J.A. *Reproducción e incubación en avicultura*. 1ª ed., 2003. Edición Real Escuela de Avicultura, Barcelona.
- Ahammad, M.U.; Nishino, C.; Tatemoto, H.; Okura, N.; Kawamoto, Y.; Okamoto, S. y Nakada, T. "Maturational changes in motility, acrosomal proteolytic activity, and penetrability of the inner perivitelline layer of fowl sperm, during their passage through the male genital tract". *Theriogenology*. 2011; 76(6): 1100-9.
- Angulo Asensio, E. *Fisiología aviar*. 2009. Edicions de la Universitat de Lleida.
- Ayers, K.L.; Smith, C.A. y Lambeth, L.S. 2013. "The molecular genetics of avian sex determination and its manipulation". *Genesis*. 2013; 51(5): 325-36.
- Buxadé Carbo, C.: *Fisiología y características de la puesta.* 1987. Edición Mundi-Prensa, Madrid.
- Causey Whittow, G. *Avian Physiology*. 2000. Academic Press.
- Gilbert, A.B. "Female genital organs". En: *Form and function in birds.* Vol. 1, 1979. King, A.S. y Mc.Lellannd, J. Academic Press New York.
- Hamburger, V. y Hamilton, H.L. "A series of normal stages in the development of the chick embryo". *J. Morphol.,* 88, 49-92, 1951.
- Lake, P.E. "Male genital organs". En: *Form and function in birds.* Vol. 2, 1981. King, A.S. y McLellannd, J. Academic Press, London.
- Luna, M.; Martínez-Moreno, C.G.; Ahumada-Solórzano, M.S.; Harvey, S.; Carranza, M. y Arámburo, C. "Extrapituitary growth hormone in the chicken reproductive system". *Gen Comp. Endocrinol*. 2014; 203: 60-8.
- Mongin, P. y Dauveur, B. "The specific calcium appetite of the domestic folw". En: F*ood intake regulation in poultry,* (Poultry Sciences Symp. Nb. 14), 1973. Boorman, K.N. y Freeman, B.M. (eds.). Brithish Poultry Science Ltd, Edinbourg.
- Onagbesan, O.; Bruggeman, V. y Decuypere, E. "Intra-ovarian growth factors regulating ovarian function in avian species: A review". *Animal Reproduction Science,* 111: 121–140, 2009.
- Rangel, P.L. y Gutiérrez, C.G. "Reproduction in hens: Is testosterone necessary for the ovulatory process?" *Gen Comp. Endocrinol*. 2013; 190: 68-75.
- Reece, W.O. *Fisiología de los animales domésticos*. 2009. Editorial Acribia, 2009.
- Sauveur, B. *Reproducci*ón *de las aves.* 1992. Ediciones Mundi-Prensa, Madrid.
- Sechman, A. "The role of thyroid hormones in regulation of chicken ovarian steroidogenesis". *Gen Comp. Endocrinol*. 2013; 190:68-75.
- Sirotkin, A.V. y Grossmann, R. "Interrelationship between feeding level and the metabolic hormones leptin, ghrelin and obestatin in control of chicken egg laying and release of ovarian hormones". *Comp. Biochem. Physiol. A Mol Integr Physiol*. 2015; 184:1-5.
- Smith, J.; Paton, I.R.; Hughes, D.C. y Burt, D.W. "Isolation and mapping the chicken zona pellucida genes: an insight into the evolution of orthologous genes in different species". *Mol. Reprod. Dev*. 2005: 70(2): 133-45. 2005.
- Surbhi, K.V. "Avian photoreceptors and their role in the regulation of daily and seasonal physiology". *Gen Comp. Endocrinol*. pii: S0016-6480(14)00232-9. 2014.
- Thurston, R.J. y Korn, N. "Spermiogenesis in commercial poultry species: anatomy and control". *Poult Sci*. 2000; 79(11):1650-68.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte X
Termorregulación

Coordinador:
María Divina Murillo López de Silanes

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 76

Metabolismo energético y generación de calor

José Emilio Mesonero Gutiérrez

Contenidos:

- **Índice metabólico. Medición del metabolismo energético.**
- **Cociente respiratorio.**
- **Factores que afectan al índice metabólico.**
- **Contenido energético de los alimentos.**
- **La alimentación como fuente de energía.**
- **Necesidades energéticas en ayuno.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El metabolismo energético es la suma de procesos que permiten adquirir, transformar, canalizar y disipar la energía en un organismo. Este metabolismo energético consta de dos tipos de procesos, catabólicos y anabólicos. Los procesos catabólicos son los responsables de la degradación de moléculas, mientras que los procesos anabólicos permiten la generación de nuevas moléculas, consumiendo una determinada cantidad de energía. Es decir, el organismo se encuentra siempre en una situación dinámica transformando energía, que puede presentarse en diferentes formas medibles (mecánica, eléctrica, térmica o química) y transformarse de una a otras. Sin embargo, el grado de efectividad nunca es total, ya que siempre hay una parte de la energía inicial que se transforma en calor.

En un sistema cerrado, la suma de todas las energías transformadas siempre se mantiene constante y se corresponde con el primer principio de la termodinámica, que es la ley de conservación de la energía en general, incluyendo el calor como una forma de transferencia de energía. En un organismo vivo, comunicado con su entorno en un sistema abierto, también este mecanismo de conservación de energía se mantiene, gracias a una serie de reacciones internas del organismo para obtener la energía necesaria para los procesos vitales y a un constante intercambio de energía con el entorno que le rodea. Es decir, un organismo vivo cumple con el principio de conservación de energía si se tienen en cuenta todas las transformaciones que sufren los alimentos ingeridos y todos los productos de su metabolismo, convirtiéndose entonces en un sistema cerrado.

Todos los procesos que tienen lugar en el organismo consumen energía. Estos procesos incluyen desde la síntesis de macromoléculas propias del organismo, los diversos procesos de transporte de sustancias contra un gradiente de concentración, hasta el mantenimiento de la temperatura corporal, así como los trabajos mecánicos internos de la actividad de diferentes órganos (corazón, pulmones, sistema digestivo, glándulas, etc.). También suponen un consumo de energía los trabajos mecánicos externos del movimiento corporal y todo lo que suponga un aumento del trabajo interno (gestación, producción de leche, producción de huevos, etc.). Todo esto implica que los organismos necesitan de un aporte de sustancias constante y relativamente equilibrado, que proporcione dicha energía.

Para obtener la energía necesaria para el mantenimiento de sus funciones vitales y trabajos adiciones, el organismo lleva a cabo la degradación oxidativa de los nutrientes ingeridos con los alimentos, y que incluyen los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. La mayor fuente energética funcional para un organismo la constituyen los hidratos de carbono, mientras que los lípidos realizan un papel de reserva energética. Por otra parte, las proteínas, al ser elementos estructurales que continuamente tienen que ser renovados, no suelen utilizarse como fuente energética, aunque pueden ser utilizadas por el organismo para cubrir necesidades energéticas cuando hay un déficit en el aporte de hidratos de carbono y lípidos. Los productos de la degradación de proteínas que sean utilizados para la renovación de las proteínas estructurales del organismo también serán utilizados por este para cubrir sus necesidades energéticas. La reacción fundamental para el suministro de energía para el metabolismo es la oxidación por etapas del hidrógeno, el cual será obtenido por la descomposición oxidativa de los nutrientes. Esta se lleva a cabo mediante sucesivas reacciones en cadena en las mitocondrias de las diferentes células y dará lugar a la formación de ATP.

Mientras que energía eléctrica y mecánica pueden utilizarse para algunos tipos de trabajo, la energía química es totipotente, es decir, los animales pueden utilizar energía química para llevar a cabo todos sus procesos. Experimentalmente, esta energía puede medirse en forma de energía térmica y, por lo tanto, las investigaciones sobre el equilibrio energético se expresan en forma de medidas de calor, mediante la calorimetría.

La unidad de medida tradicional para la energía es la caloría (cal), definida como la cantidad de calor necesaria para incrementar en 1 °C la temperatura de 1 g de agua. Una kilocaloría (kcal) equivale a 1.000 cal y, a veces, las kilocalorías se expresan como Calorías, con C mayúscula, como sucede en algunas publicaciones de difusión general. Sin embargo, la unidad de medida fundamental para la energía, es decir, la cantidad de calor (Q), en el sistema internacional es el Julio (J). Para grandes cantidades de calor se utilizan múltiplos decimales, k (kilo; kJ, 1.000 J) o M (mega, MJ, 1.000.000 J). La relación cuantitativa con la caloría es tal, que 4,186 J equivalen a 1 cal (normalmente se utiliza la conversión de 4,2 J = 1 cal).

La conexión entre el Julio y otras unidades de medida de energía es la siguiente:

Energía térmica → **1 Julio (J) =**
Energía mecánica → **1 Newtonmetro (Nm) =**
Energía eléctrica → **1 Watiosegundo (Ws)**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ÍNDICE METABÓLICO. MEDICIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

El índice metabólico o metabolismo energético de un animal se define como la velocidad de consumo de energía; es decir, la velocidad de conversión de energía química en trabajo y calor. El conocimiento del índice metabólico permite saber la cantidad de alimento necesario para mantener las funciones de un organismo, representa una cuantificación de la actividad vital de un organismo e indica el grado en que un animal consume las reservas energéticas.

En fisiología se puede medir el índice metabólico o, lo que es lo mismo, la tasa de metabolismo energético de un animal, con ayuda de una calorimetría directa o indirecta.

Calorimetría directa

En los animales homeotermos, para que la temperatura corporal se mantenga constante, el calor que se desprende continuamente en el organismo debe cederse al exterior. En estos animales, la producción de calor es igual a su cesión al entorno, de manera que, al medir la cantidad de calor desprendida por un animal, se puede medir su metabolismo energético, producto de la transformación química de sustancias (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). Este método de medición se denomina **calorimetría directa**.

Para llevar a cabo, de manera experimental, la medida del desprendimiento de calor de los animales, se utiliza un calorímetro animal. El mecanismo básico de la calorimetría directa se corresponde con el sencillo aparato que Antoine Lavoisier utilizó hace 200 años para sus primeras mediciones de producción de calor en animales, donde se medía el agua resultante de la descongelación de cubitos de hielo mediante el calor desprendido por el animal de experimentación, teniendo en cuenta la cantidad de calor necesaria para derretir un gramo hielo (1 g de agua fundida = 335 J de calor desprendido). Sin embargo, con este calorímetro animal de funcionamiento tan sencillo, solamente se podía estudiar con una temperatura ambiente no fisiológica de 0 °C. Actualmente, los calorímetros de animales funcionan como calorímetros de compensación, también llamados calorímetros gemelos o calorímetros de flujo térmico, en los que se puede medir el flujo de calor referido al exterior a través de la pared del calorímetro sin ningún obstáculo.

Calorimetría indirecta

La calorimetría indirecta implica medir el índice metabólico de un animal por métodos distintos de la medida cuantitativa del calor desprendido. Un método es la medida de la velocidad de intercambio gaseoso entre el aparato respiratorio del animal y el medio externo.

Para la combustión de cada uno de los nutrientes existen determinadas relaciones cuantitativas entre la cantidad de sustancia quemada, los productos de combustión, el intercambio gaseoso producido entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2, y el calor desprendido. Así, si un mol de glucosa ($C_6H_{12}O_6$) experimenta una combustión completa, la estequiometría química indica que se utilizarán 6 moles de O_2 y se producirán 6 moles de CO_2, liberando además un calor de combustión del orden de 2.820 kJ, siendo válida la siguiente ecuación:

$$\mathbf{1\ mol\ C_6H_{12}O_6\ +\ 6\ mol\ O_2\ \rightarrow}$$
$$\mathbf{\rightarrow 6\ mol\ H_2O\ +\ 6\ mol\ CO_2\ +\ kJ/mol}$$

Gracias a esta estequiometría, sin conocer la cantidad de nutrientes oxidados podemos calcular la cantidad de calor desprendido a partir del intercambio gaseoso de la combustión, que se corresponde con la energía metabolizada.

Medida de intercambio gaseoso

La producción de CO_2 se realiza valorando el contenido de CO_2 en el aire espirado por el animal, menos la cantidad de CO_2 presente en el aire inspirado. Para medir el consumo de O_2, se resta el contenido de O_2 en el aire espirado a la cantidad de O_2 presente en el aire inspirado.

La valoración de los gases desprendidos por un animal de experimentación se realiza en una cámara de respiración, que puede ser con sistema de ventilación cerrado o abierto.

En la cámara de respiración con ventilación cerrada, el animal se encuentra en un espacio completamente aislado del exterior. El CO_2 desprendido por el animal se extrae continuamente del aire de la cámara mediante absorción química y se mide mediante análisis de gases. El O_2 consumido por el animal del aire de la cámara se mide restándolo del depósito de suministro.

Actualmente, las cámaras de respiración son con sistema de ventilación abierta, como la que se muestra en la figura 76.1. En estas cámaras se aspira continuamente aire fresco y el intercambio

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

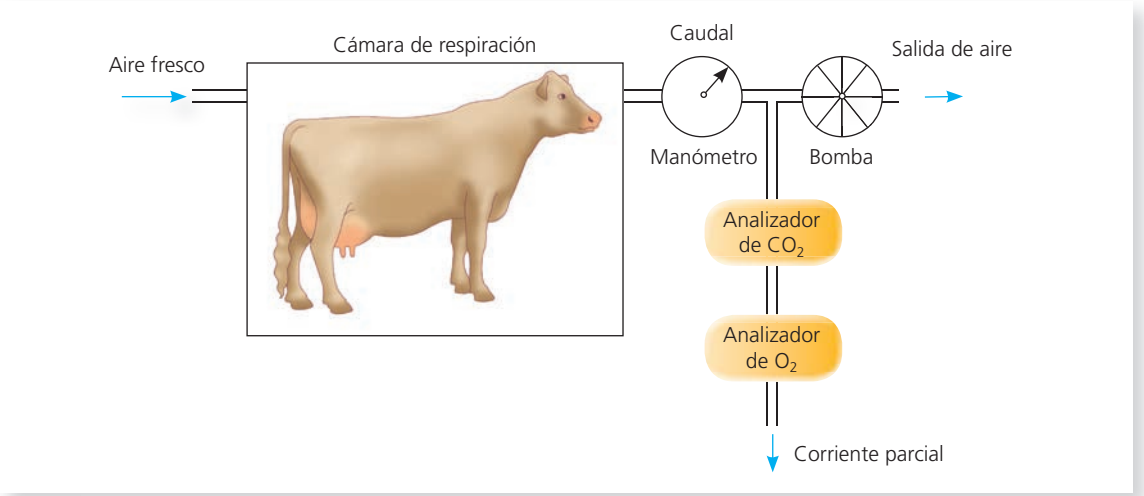


Figura 76.1 Instalación para determinar el metabolismo energético de los animales mediante calorimetría indirecta, en una cámara de respiración con sistema de ventilación abierto y análisis físico de gases. Modificada de Engelhardt, W.V. y Breves, G., 2004.

gaseoso del animal de experimentación se calcula a partir de la diferencia de las cantidades de CO_2 y O_2 que hay en el aire fresco introducido en la cámara y el aire espirado extraído de ella. Para calcular la magnitud del intercambio gaseoso del animal, se mide el flujo de aire a través de la cámara y las concentraciones de CO_2 y O_2 del aire de salida, dado que la composición del aire fresco se mantiene constante.

El análisis de gases se basa en procesos físicos, donde el CO_2 se valora midiendo la absorción de radiaciones infrarrojas y el O_2 con el método de medición paramagnético, ya que el O_2 es fuertemente atraído por campos magnéticos potentes. Estas técnicas permiten el registro de modificaciones muy rápidas del intercambio gaseoso, como por ejemplo a consecuencia de la actividad espontánea de los animales, que no se puede interrumpir.

Cálculo del metabolismo energético

Como se ha descrito anteriormente, cuando los animales oxidan exclusivamente glucosa, el cálculo del índice metabólico a partir de la tasa de consumo de O_2 es exacto. Sin embargo, los animales oxidan alimentos que contienen una variedad de nutrientes que emiten diferentes cantidades de calor por unidad de volumen consumido.

El cálculo del metabolismo energético de un animal de experimentación a partir del intercambio gaseoso medido en el experimento de respiración se deduce a partir de las ecuaciones de combustión de los tres nutrientes principales, que normalmente se oxidan en el organismo para obtener energía. Según un acuerdo internacional, para la oxidación de los nutrientes en el organismo animal se ha establecido lo siguiente:

Nutriente (1 g)	Producción de CO_2 (L)	Consumo de O_2 (L)	Producción de calor (kJ)
Hidratos de carbono	0,83	0,83	17,6
Lípidos	1,43	2,01	39,8
Proteínas	0,77	0,96	18,4

A partir de estos datos y de las relaciones entre nutrientes y la producción de diferentes gases, se desarrolló la ecuación de Brouwer, que calcula la producción de calor a partir del oxígeno consumido, la producción de CO_2 y proteína oxidada en el organismo, según los datos obtenidos en las mediciones de calorimetría indirecta:

$$E = 5{,}02 \cdot CO_2 + 16{,}18 \cdot O_2 - 0{,}96 \cdot P$$

La cantidad de proteína P oxidada en el organismo para obtener energía se obtiene multiplicando la cantidad de N excretado por el animal de experimentación con la orina, por el factor 6,25, porque la proteína contiene un 16 % de N. Esta fórmula es válida para calcular el metabolismo energético de los animales monogástricos. En los rumiantes se ha de tener en cuenta las pérdidas de energía a través

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de los gases de fermentación CH_4 y H_2, así como a través del ácido hipúrico de la orina.

COCIENTE RESPIRATORIO

Si se miden simultáneamente la producción de CO_2 y el consumo de O_2, se puede establecer la relación entre los moles de CO_2 producidos por unidad de tiempo y los moles de O_2 consumidos por unidad de tiempo. Esta relación se denomina **relación de intercambio respiratorio (R),** cuando se mide en los órganos respiratorios (pulmones), y **cociente respiratorio (RQ),** cuando se mide en las células.

Para la combustión de cada uno de los nutrientes, y según su correspondiente ecuación de combustión, se pueden citar los siguientes RQ:

- Hidratos de carbono, RQ = 1,0, puesto que todos los hidratos de carbono (monosacáridos, disacáridos y polisacáridos) tienen una estructura molecular idéntica.
- Lípidos, RQ = 0,71. Los lípidos presentan en su composición distinta proporción de ácidos grasos saturados e insaturados y, por ello, el RQ oscila entre 0,703 (grasas duras) y 0,713 (grasas blandas).
- Proteínas, RQ = 0,83 (en mamíferos) y RQ = 0,71 (en aves). Para las proteínas se realiza un cálculo aproximado, dada su estructura diversa y compleja. Además, se tiene en cuenta que el N contenido en las proteínas se transforma cuantitativamente en urea en los mamíferos (46,7 % N) o en ácido úrico en las aves (33,3 % N).

Dado que cada nutriente tiene su valor de cociente respiratorio (RQ) característico según su ecuación de combustión, estos parámetros proporcionan indicios sobre la obtención de energía para el metabolismo intermediario durante el proceso de combustión de los nutrientes. Cuando en el organismo se quema una mezcla de los tres nutrientes, se mide un **RQ mixto** variable que oscila entre 0,71 (combustión exclusivamente de lípidos) y 1,0 (combustión exclusiva de hidratos de carbono), teniendo en cuenta la combustión de diversas mezclas de nutrientes que puede dar el mismo valor RQ.

No todos los gases que se miden proceden del metabolismo intermediario, lo cual puede llevar a conclusiones erróneas. Así, en los rumiantes, que expulsan gases del rumen mediante el eructo (CO_2, CH_4, H_2), estos se mezclan con el aire espirado, midiéndose un valor RQ algo más elevado de lo esperado desde la perspectiva del CO_2 intermediario. También se producen modificaciones puntuales del RQ cuando se incrementa o disminuye la ventilación pulmonar. Así, durante la hiperventilación aumenta el RQ porque se extrae más CO_2 de la sangre, pero la absorción de O_2 no aumenta en la misma medida. También hay un incremento del RQ cuando se transfiere una mayor cantidad de ácidos del metabolismo a la sangre, ya que se desprende CO_2 del bicarbonato de la sangre, que se expulsará con el aire espirado de los pulmones.

Durante el cebo se pueden medir valores de **RQ > 1** de origen alimentario. Esto es debido a que a estos animales, para alcanzar un determinado depósito de grasas, se les alimenta con una dieta rica y energética con abundantes hidratos de carbono, que son ricos en oxígeno en su composición. La transformación en lípidos (pobre en oxígeno) hace aumentar el RQ bastante por encima del valor 1,0 (en las ocas y cerdos de cebo hasta 1,6), puesto que el O_2 desprendido en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono se utiliza para oxidar C a CO_2 y no se expulsa.

En carencia de hidratos de carbono (ayuno o alteración de su metabolismo en diferentes puntos), se pueden medir valores **RQ < 0,7**. En este caso, se produce una carencia de ácido oxalacético que permite introducir el acetil CoA procedente del metabolismo de los lípidos en el ciclo del ácido cítrico. El acetil CoA se transforma alternativamente en cuerpos cetónicos, por lo que el C de la descomposición lipídica se oxida parcialmente a CO_2.

FACTORES QUE AFECTAN AL ÍNDICE METABÓLICO

Una vez visto cómo se define y se mide el índice metabólico, podemos pasar a conocer cuáles son los procesos corporales y factores que lo pueden modificar. Los dos factores que ejercen mayor efecto sobre el índice metabólico de un animal son la intensidad de su actividad física y la temperatura ambiental. Otros factores que también afectan el índice metabólico son la ingestión de alimentos, la edad, el sexo, la hora del día, el tamaño corporal, el estado reproductivo, el estado hormonal, el estrés psicológico y, en el caso de los animales acuáticos, la salinidad del agua ambiental.

El **índice metabólico basal (IBM)** es un indicador estandarizado del metabolismo energético que se aplica solo a animales homeotermos, aquellos que regulan fisiológicamente su temperatura corporal, como los mamíferos y las aves. El índice metabólico basal de un animal homeotermo es el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

índice metabólico del animal mientras se encuentra en una zona termoneutra o indiferente de temperatura ambiental, en reposo y en ayunas.

Para los animales poiquilotermos, se utiliza el concepto de **índice metabólico estándar (IME),** ya que son animales cuya temperatura corporal oscila en función de las variaciones de la temperatura ambiental (anfibios, moluscos y la mayoría de los peces). Este índice metabólico estándar es específico para cada temperatura corporal prevaleciente y se mide en condiciones de ayuno y reposo.

El **metabolismo basal o estándar** medido en un individuo equivale al metabolismo energético mínimo necesario para mantener la vida, es decir, la circulación, la respiración, el tono muscular, la actividad glandular, multiplicación celular, etc. Ambos índices requieren que el animal se encuentre en ayunas y en reposo.

El término **en ayunas** en los estudios de metabolismo energético implica que haya transcurrido un tiempo suficiente para que haya desaparecido el efecto que tiene la ingestión de alimentos sobre el incremento del índice metabólico, lo que se denomina **estado de postabsorción**. El periodo de ayuno necesario (por ejemplo, rata 12-18 horas, conejo 24-72 horas, cerdo 5-6 días, vaca > 4 días) depende del periodo de tránsito del alimento, que está condicionado por la estructura anatómica del tracto digestivo de cada animal, adaptada a su dieta. En los rumiantes, dado su sistema de digestión característico, es especialmente difícil determinar con exactitud si se ha alcanzado la fase de postabsorción.

Raramente los animales mantienen el **reposo corporal** necesario para medir su metabolismo basal, puesto que siempre se ven impulsados a realizar actividades físicas. Debido a esta actividad espontánea imparable, su índice metabólico siempre tiene un componente motor. Por eso, durante la medición del metabolismo energético se deben registrar continuamente los movimientos corporales del animal, lo que permitirá posteriormente corregir su índice metabólico.

Respecto al papel de la temperatura en la medida del índice metabólico, ya se ha indicado que el metabolismo basal se mide a una **temperatura ambiental metabólicamente indiferente**, aquella que no implica ni cesión ni captura de calor del entorno. En esta situación, el índice metabólico basal es mínimo porque no necesita producir calor adicional, y el exceso de calor se puede ceder al exterior sin necesidad de un consumo adicional de energía.

Como veremos en el capítulo de termorregulación, los animales homeotermos mantienen constante la temperatura de su cuerpo regulando la producción y cesión de calor. Si la temperatura ambiente desciende, la cesión de calor del animal hacia el entorno aumenta. Para minimizar esta pérdida de calor, el organismo reacciona con una vasoconstricción periférica y erección de pelos o de plumas y, si no es suficiente para mantener la temperatura corporal, se incrementa la producción de calor, aumentando la actividad muscular y la oxidación de lípidos. Cuando la temperatura ambiental aumenta, la cesión de calor del animal hacia el entorno disminuye y el animal debe empezar a ceder calor a base de sudar o jadear, mecanismos que también consumen energía.

La temperatura ambiental metabólicamente indiferente es más elevada en los animales pequeños que en los grandes (por ejemplo, rata 28 °C, cerdo 22 °C, vaca 15 °C), puesto que los primeros tienen una superficie corporal proporcionalmente mayor y, por lo tanto, una pérdida de calor relativamente mayor. Dentro de la misma especie animal, la temperatura ambiente metabólicamente indiferente varía según sus características individuales de pelaje, capa de grasa, etc.

Un animal se encuentra en su nivel de **metabolismo de mantenimiento** energético cuando su peso corporal no aumenta ni disminuye (aporte de energía = necesidades de mantenimiento). El índice metabólico de un animal de trabajo o producción (huevos, leche, gestación) se denomina **metabolismo de producción**.

Relación entre índice metabólico y tamaño corporal

El índice metabólico basal varía según el tamaño corporal de las diferentes especies animales. Conocer las relaciones que existen entre el IMB y el tamaño corporal de los animales es tan importante como complejo de explicar.

Como medida de **tamaño corporal** de los animales, normalmente, se utiliza el peso corporal, ya que se puede medir de forma simple y fiable, aunque no se le da ninguna importancia a la constitución de las distintas especies.

El metabolismo energético de un organismo pluricelular guarda una estrecha relación con su masa celular (tamaño o peso corporal), ya que todas las células necesitan continuamente obtener energía. Por este motivo, el IMB de los animales grandes tiene un valor absoluto superior al de los pequeños; sin embargo, por kilogramo de peso corporal –es decir, relativamente–, los animales grandes tienen una tasa de metabolismo energético inferior a la de los animales pequeños (figura 76.2). El índice

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

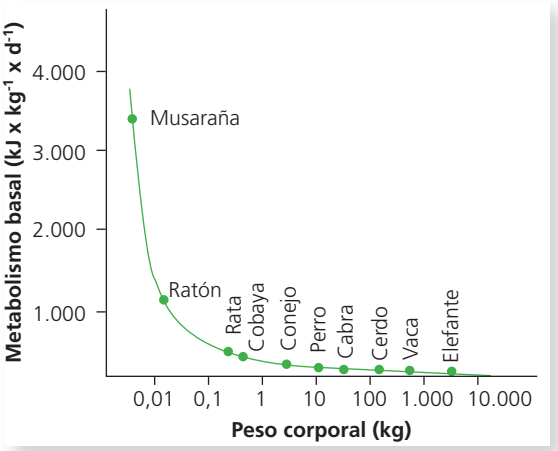


Figura 76.2 Índice metabólico específico relativo (kJ en 24 h por kg de peso corporal), en función del peso corporal de diferentes especies animales. El peso corporal está expresado en escala logarítmica. Modificado de Engelhardt, W.V. y Breves, G., 2004.

metabólico por unidad de peso corporal se conoce como **índice metabólico específico para el peso.**

En la figura podemos observar que el IMB específico para el peso corporal de los mamíferos disminuye a medida que aumenta el peso. Estas diferencias en el IMB específico son consecuencia de diferentes factores.

Por un lado, depende de la **superficie corporal** de los animales. La superficie corporal aumenta proporcionalmente menos de lo que aumenta el peso corporal, de manera que la relación entre superficie y masa (S:M) es mayor en los animales pequeños (rata, 100 g, 22:1) que en los animales grandes (toro, 1.000 kg, 1:1). Esto implica que los animales pequeños tienen una superficie corporal mayor por kilo de peso y, por lo tanto, una mayor cesión de calor hacia el entorno que los grandes animales.

En el cuerpo del animal, el flujo de calor hacia un entorno más frío no es proporcional a la superficie corporal, ya que el coeficiente de **conducción térmica** varía en función del pelaje y del grosor variable de las capas de grasa. Además, los animales pueden modificar el factor de conductividad térmica de su superficie corporal cuando realizan la termorregulación física.

El IMB específico elevado de los animales pequeños también es la consecuencia de que en estos animales sus órganos internos, donde el metabolismo es más intenso, suponen una proporción mayor que los órganos de sostén del conjunto de la masa corporal, mientras que en los grandes animales se produce la situación contraria. Así, por ejemplo, en el ratón los órganos internos representan cerca del 12 % del peso corporal total y el esqueleto el 5 %; mientras que en el elefante representan el 2 % y el 30 %, respectivamente.

Los anteriores patrones comentados son muy generales para todas las especies, por lo que la relación entre el índice metabólico basal y el peso corporal se puede expresar mediante una **ecuación alométrica** ($E = a \cdot M^b$). En esta ecuación, E representa el índice metabólico específico, M el peso corporal, donde *a* y *b* son constantes determinadas por métodos estadísticos (a determina el nivel de intensidad metabólica y el exponente del peso b será < 1, puesto que la tasa de metabolismo energético aumenta menos proporcionalmente que el incremento de peso corporal).

La valoración estadística mediante un análisis de regresión que realizó Kleiber por primera vez, con datos de mamíferos adultos de tamaños comprendidos entre los 20 g de un ratón y los 600 kg de una vaca, le permitió deducir la siguiente **fórmula fundamental interespecífica** de los mamíferos:

$$\mathbf{E\ (kJ/24\ h) = 283\ (M\ (kg))^{0,756}}$$

Según esto, la tasa de metabolismo basal de los mamíferos bien alimentados es proporcional a la potencia ¾ de su peso corporal y, tanto en los mamíferos pequeños como en los grandes, cada kilogramo elevado a ¾ de peso corporal tiene un valor de 283 kJ/24 h, que corresponde al nivel de intensidad de su metabolismo. La potencia ¾ del peso corporal ($M\ (kg)^{3/4}$) se denomina **peso corporal metabólico**. Este parámetro tiene una gran importancia, puesto que permite relacionar cuantitativamente con bastante exactitud muchos procesos metabólicos con el propio peso corporal.

Esta relación entre el metabolismo y el tamaño corporal se ha confirmado también para aves, animales poiquilotermos y organismos unicelulares, siendo el exponente del peso b siempre próximo a 0,75. Esto indica que en todo el reino animal el índice metabólico basal aumenta proporcionalmente menos que el aumento de su tamaño corporal.

CONTENIDO ENERGÉTICO DE LOS ALIMENTOS

El valor energético o valor calórico de un alimento es proporcional a la cantidad de energía que puede proporcionar al quemarse dicho nutriente en presencia de oxígeno. De esta manera, podemos conocer el contenido energético de los diferentes nutrientes incluidos en los alimentos y de todas las sustancias excretadas por el organismo (heces,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

orina y gases de fermentación), midiendo el calor de su combustión en una **bomba calorimétrica** de acero resistente y con una presión positiva de oxígeno.

En la bomba calorimétrica se mide el aumento de temperatura de una capa de agua, y a partir de ellos se calcula la cantidad de calor desprendido. El calor de combustión de los nutrientes (kJ/g) obtenido en una bomba calorimétrica es distinto del obtenido por oxidación en la combustión fisiológica en un organismo, denominando al primero como valor de combustión física o **energía bruta** del alimento. En el organismo se producen pérdidas de energía a través de las heces, orina y gases de fermentación excretados y, por lo tanto, para el organismo solamente es aprovechable una parte de la energía de los alimentos, la denominada **energía neta** del alimento.

Valores de combustión física y fisiológica. El principio térmico de Hess establece que si unas sustancias reaccionan, el calor que liberan es siempre el mismo, independientemente de si la reacción se produce en un solo paso o en varios sucesivos. Este principio se cumple para los hidratos de carbono y los lípidos, que se descomponen completamente, oxidándose hasta obtener CO_2 y H_2O, tanto en la bomba calorimétrica como en la combustión fisiológica por oxidación en el organismo, a pesar de las distintas vías de reacción, desprendiendo la misma cantidad de calor. Al contrario, las proteínas solo se queman completamente en la bomba calorimétrica, ya que el organismo no puede oxidar el nitrógeno contenido en las proteínas. Por eso, en los mamíferos y en los animales poiquilotermos se transforma en **urea**, y en las aves y en los reptiles en ácido úrico, eliminándose con la orina. Estos compuestos orgánicos nitrogenados también contienen energía y se pueden quemar en la bomba calorimétrica. Por ello, las proteínas tienen un valor de combustión fisiológica menor que de combustión física.

Valor de combustión de los hidratos de carbono. Dentro de los hidratos de carbono nos podemos encontrar con monosacáridos (glucosa, manosa, galactosa), disacáridos (maltosa, sacarosa, lactosa) y polisacáridos. Todos ellos se queman cuantitativamente en la bomba calorimétrica y en el organismo hasta dar CO_2 y H_2O y, por lo tanto, tienen el mismo valor de combustión físico y fisiológico. Dentro de cada uno de estos grupos de hidratos de carbono, se diferencian por la disposición espacial de sus átomos, mientras que sus fórmulas aditivas se mantienen. Así, los monosacáridos ($C_6H_{12}O_6$) presentan un 40 % C, un 53,3 % O y un 6,7 % H, generando 15,6 kJ/g; los disacáridos ($C_{12}H_{22}O_{11}$) presentan un 42,1 % C, un 51,5 % O y un 6,4 % H, y tienen un valor de combustión de 16,7 kJ/g, y los polisacáridos (almidón), que tienen un número variable de moléculas de glucosa $(C_6H_{10}O_5)n$, tienen una composición de 44,4 % C, 49,4 % O y 6,2 % H, siendo su valor de combustión de **17,6 kJ/g**.

Valor de combustión de los lípidos. Los lípidos más importantes para el mantenimiento de la energía del organismo son los triglicéridos. Su diversa composición, a base de ácidos grasos saturados e insaturados (principalmente ácido palmítico, esteárico y oleico), se refleja en sus puntos de fusión distintos (por ejemplo, el sebo de vacuno es duro, el de cerdo es blando) y sus diferentes contenidos energéticos. La composición elemental media de los lípidos animales es de 77 % C, 11 % O y 12 % H, y el valor medio de combustión para los lípidos animales oscila alrededor de una media de **39,8 kJ/g**.

Valor de combustión de las proteínas. Mediante análisis experimental se ha averiguado que las proteínas de origen animal tienen una composición media de 53 % C, 22,8 % O, 7,1 % H, 16,2 % N y 0,9 S. Todas ellas tienen estructura compleja en función de los diferentes aminoácidos que las componen. El valor medio de combustión física de las distintas proteínas animales es de **23,9 kJ/g**. A partir de este valor, y teniendo en cuenta los diferentes productos finales del metabolismo proteico, se puede estimar el valor de combustión fisiológico en los diferentes animales.

En los mamíferos, donde el metabolismo proteico elimina el nitrógeno (16,2 % N) en forma de urea, al quemarse la urea (que contiene 46,7 % N y genera una energía de 10,6 kJ/g), podemos calcular que en el organismo se pierden 3,7 kJ/g de proteína metabolizada, dando un valor estimado de combustión fisiológica de **20,2 kJ/g**.

Sin embargo, en las aves, que excretan ácido úrico (33,3 % N; 11,5 kJ/g) como producto del metabolismo proteico, el organismo pierde una mayor cantidad de energía, siendo el valor estimado de combustión fisiológica de **18,3 kJ/g**. Es decir, el metabolismo de excreción en forma de ácido úrico es menos rentable energéticamente hablando, pero altera menos el equilibrio hídrico.

Finalmente, debemos tener en cuenta que el metabolismo de las proteínas incluye una serie de procesos (desnaturalización de la proteína, dilución de la urea, extracción oxidativa del azufre de la pro-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

teína, etc.), que hacen que el valor de combustión fisiológica real de la proteína sea menor que el estimado descrito anteriormente. Para los mamíferos se ha acordado internacionalmente aplicar un valor de combustión fisiológica de las proteínas de **18,4 kJ/g.**

En nutrición existen dos principios importantes:

1. **Ley de isodinamia**: todos los alimentos y nutrientes pueden servir como fuente de energía.
2. **Ley del mínimo**: al menos se necesitan unas cantidades básicas de cada nutriente para que funcionen adecuadamente las cadenas metabólicas.

De estos principios deducimos que el organismo obtiene energía proveniente de muy diversos alimentos, de tal manera que los hidratos de carbono, lípidos y proteínas pueden sustituirse entre sí como proveedores de energía para el metabolismo basal del organismo. En función de su valor de combustión fisiológica, las siguientes cantidades son isoenergéticas: 100 g de lípidos (39,8 kJ/g) = 226 g de hidratos de carbono (17,6 kJ/g) = 216 g de proteína (18,4 kJ/g). La ley de isodinamia es de importancia para una alimentación adecuada de los animales de producción, pues permite elaborar raciones isoenergéticas de pienso intercambiando los distintos componentes, en función de sus necesidades.

LA ALIMENTACIÓN COMO FUENTE DE ENERGÍA

Como se ha indicado anteriormente, un animal solamente puede aprovechar una parte de la **energía bruta** de un alimento, determinada mediante una bomba calorimétrica, puesto que la combustión fisiológica no es equivalente al 100 % de la física. Además, en el metabolismo del alimento en el organismo se producen diversas pérdidas de energía, como resultados de los procesos digestivos (figura 76.3).

Al ingerir un alimento, este sufre una serie de procesos físicos, químicos y microbianos en el tracto gastrointestinal que facilitan la absorción de los diferentes nutrientes. Estos procesos separan los componentes del alimento no digeribles, pero que contienen energía, y se eliminan con las heces, quedándose el organismo con la **energía digerible**.

Esta energía nuevamente se reduce con otra serie de pérdidas de energía derivadas del desprendimiento de los gases de fermentación, metano (CH_4) e hidrógeno (H_2), así como del calor de la fermentación. Los gases producto de la fermentación microbiana intestinal tienen muy poca importancia en los carnívoros, algo mayor en el cerdo y mucho más en el caballo, por el proceso fermentativo que se produce en el intestino grueso. En los rumiantes, la fermentación de los hidratos de carbono en el rumen es un proceso fundamental para el desarrollo del conjunto de la digestión y, por ello, desprenden grandes cantidades de CH_4 y H_2 con el eructo. Por cada litro de metano desprendido se pierden 37,4 kJ de energía digerible de la ración que no se aprovecha, y por cada litro de hidrógeno desprendido, 12,7 kJ. Esto supone, que para una vaca de 600 kg, que produce diariamente unos 300 L de CH_4 y 30 L de H_2, se produce una pérdida de energía de unos 12 MJ diarios, lo equivalente a un 23 % de sus necesidades energéticas de mantenimiento.

Los gases de fermentación suponen un 8 % de la energía bruta en rumiantes, 2,5 % en caballos, 0,4-1 % en cerdos, 0,5 % en conejos y es despreciable en aves, perros y gatos.

Por otro lado, los microorganismos del tracto gastrointestinal toman la energía necesaria a partir del alimento consumido por el animal, que por ejemplo en el ganado vacuno supone un 6 % de toda la energía consumida. Esta energía utilizada por los microorganismos se desprende en forma

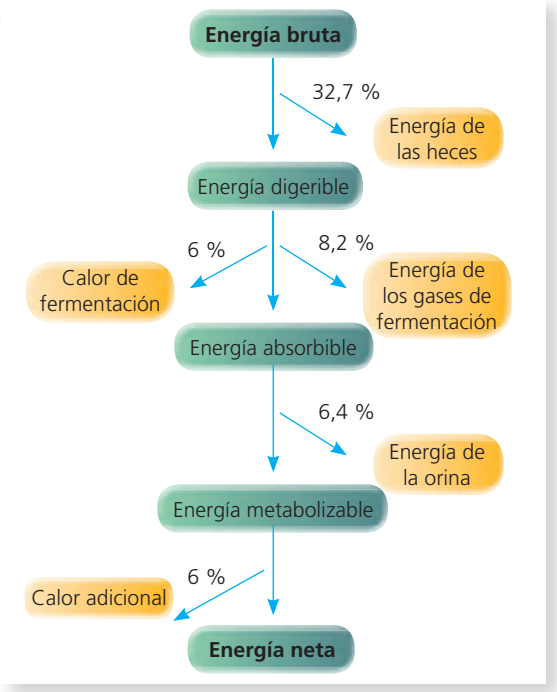


Figura 76.3 Transformación de la energía alimentaria en el organismo animal y las diferentes pérdidas que sufre en su procesamiento. Modificado de Engelhardt, W.V. y Breves, G., 2004.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de calor, que será aprovechada para mantener la temperatura corporal. En función de la temperatura del exterior, esta podrá ser eliminada cuando el entorno es cálido, suponiendo entonces una pérdida de energía térmica.

Una vez restadas las pérdidas de energía derivadas de la fermentación microbiana y la formación de gases de fermentación a la energía digerible, se obtiene la **energía absorbible**. A esta energía habrá que restarle las pérdidas de energía que suponen los compuestos nitrogenados del metabolismo proteico que se eliminarán con la orina y que aún contienen energía: urea (10,6 kJ/g) en los mamíferos y ácido úrico (11,5 kJ/g) en las aves y reptiles. Además, hay que añadir los productos finales del metabolismo de los derivados de la purina, como el ácido úrico, en primates y saurópodos, y la alantoína (11,0 kJ/g), en el resto de mamíferos, mientras que en los poiquilotermos se sigue oxidando hasta obtener urea. Además, en los animales homeotermos encontramos como producto del metabolismo muscular la creatinina (20,9 kJ/g). La orina de los herbívoros (caballo, rumiantes) también contiene grandes cantidades de ácido hipúrico (23,7 kJ/g), que se sintetiza en el hígado a partir de los aminoácidos fenólicos procedentes del alimento vegetal.

Tras restar estas pérdidas de energía de la energía absorbible se obtiene la **energía metabolizable**. Finalmente, hay que tener en cuenta la energía necesaria para procesos como la digestión, la absorción, la distribución, la modificación y el almacenamiento de los nutrientes digeribles mediante el metabolismo intermediario para la generación del ATP. Todos estos procesos van a generar calor en forma de energía, que tenemos que restar a la energía metabolizable para obtener finalmente la **energía neta** del alimento. Esta energía es la única disponible para el organismo para el mantenimiento y función, por lo que es imprescindible para evaluar sus posibilidades de rendimiento energético.

En una vaca, las pérdidas de energía hasta alcanzar la energía neta suponen más del 50 % de la energía bruta consumida (32,7 % en heces, 8,2 % en gases de fermentación, 6,4 % en orina y un 6 % del efecto calorígeno de los nutrientes en su procesado celular).

NECESIDADES ENERGÉTICAS EN AYUNO

Los procesos vitales (circulación, respiración, mantenimiento térmico, actividad muscular y nerviosa) consumen una determinada cantidad de energía, que cuando no se ingiere alimento debe ser suministrada por los propios componentes del organismo. Las reservas de hidratos de carbono (glucógeno) son muy escasas y se consumen rápidamente; al cabo de poco tiempo comienza la combustión de los depósitos de lípidos que constituyen la principal fuente de energía durante el ayuno prolongado.

Cuando se han consumido prácticamente todas las reservas de lípidos, para cubrir sus necesidades energéticas al organismo solamente le queda su propia proteína, lo que provoca un aumento de la excreción de N en la orina y del cociente respiratorio, como consecuencia del metabolismo proteico para obtener la energía necesaria. Finalmente, cuando ya no hay suficiente energía disponible para los procesos vitales, se produce la muerte por hambre del animal, dado que no se produce el calor suficiente para mantener la temperatura y fallan los músculos cardíacos y respiratorios. El cuerpo de los animales caquécticos aún contiene energía química utilizable, incluso en forma de grasa.

El **periodo de supervivencia** en situación de ayuno depende sobre todo de los depósitos de grasa corporal. Los animales jóvenes tienen menores cantidades de reserva de lípidos que los adultos, por lo que soportan peor las situaciones de ayuno. Asimismo, los animales pequeños tienen una intensidad metabólica relativamente más elevada y soportan peor el ayuno que los grandes animales. Este problema es especialmente grave para las aves, debido a su metabolismo relativamente intenso. Por el contrario, los animales que hibernan y los poiquilotermos soportan largos periodos sin alimento.

En general, la muerte por ayuno aparece tras una pérdida del 25-50 % de la masa corporal. La pérdida de peso de los distintos órganos es variable. Así, mientras que la grasa corporal puede llegar a reducirse hasta en un 97 %, los músculos en un 30 % y las glándulas desde un 17 % (páncreas)

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

hasta un 54 % (hígado), el corazón y el sistema nervioso central apenas pierden un 2-3 % de peso.

Cuando el aporte de agua es suficiente, los perros soportan periodos de ayuno sin lesiones permanentes de hasta 60 días, los gatos de 18 días, el caballo y el vacuno de unos 8 días.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander, R.M. *Energy for Animal Life*. 1999. Oxford University Press, New York.
- Darveau, C.A.; Suárez, R.K.; Andrews, R.D. y Hochachka, P.W. "Allometric cascade as a unifying principle of body mass effects on metabolism". *Nature.* 2002; 417: 166-170.
- Engelhardt, W.V. y Breves, G. *Fisiología Veterinaria*. 2004. Acribia, Zaragoza.
- Hill, R.C.; Wyse, G.A. y Anderson, M. *Fisiología animal*. 2006. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
- Moyes, Ch.D. y Schulte, P.M. *Principios de fisiología animal*. 2007. Pearson, Madrid.
- Randall, D.; Burggren, W. y French, K. *Eckert fisiología animal: mecanismos y adaptaciones*. 2ª ed., 2002. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- William, O.R. (editor). *Dukes. Fisiología de los animales domésticos*. Traducción de la 12ª ed. norteamerica, 2009. Acribia, Zaragoza.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 77

Regulación de la temperatura corporal. Adaptación y acomodación

José Emilio Mesonero Gutiérrez

Contenidos:

- **Homeotermia y poiquilotermia.**
- **Temperatura rectal.**
- **Termoneutralidad y temperaturas críticas.**
- **Control de la temperatura corporal.**
- **Balance térmico.**
- **Evaporación cutánea: sudoración.**
- **Evaporación respiratoria: jadeo o polipnea térmica.**
- **Aclimatación y adaptación: aclimatación a altas y bajas temperaturas.**
- **Límites en la regulación de la temperatura: hipertermia y golpe de calor, hipotermia, congelación, hibernación y fiebre.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

HOMEOTERMIA Y POIQUILOTERMIA

Como se ha visto en el capítulo 76, al transformarse la energía química en los organismos, esta se convierte en energía térmica, calor, que influye en la temperatura corporal. Sin embargo, no todos los animales poseen la misma capacidad para usar esta energía en su termorregulación.

Los **animales homeotermos** (mamíferos y aves) mantienen su temperatura constante sin importar la temperatura del medioambiente, dentro de unos límites, ya que tienen mecanismos para producir calor en ambientes fríos o para ceder calor en ambientes cálidos; mecanismos situados en el hipotálamo, piel, aparato respiratorio, etc. La producción de calor de estos animales depende de la cantidad de energía térmica que pierden (o que ganan) por diferentes mecanismos, de manera que se alcance un balance que les permita mantener su temperatura constante. Los **animales poiquilotermos** (reptiles, anfibios, peces) no mantienen una temperatura corporal constante, pues varía de acuerdo con la temperatura ambiental. Para evitar situaciones de sobrecalentamiento o enfriamiento excesivo de su organismo, deben tomar medidas de comportamiento, como buscar sombra, disminuir su actividad física o entrar en un estado de aletargamiento. Por esta razón, en los animales las expresiones sangre caliente o sangre fría no se ajustan del todo a la realidad, ya que algunos poiquilotermos pueden, en ambientes tropicales, ser más calientes que los homeotermos.

La homeotermia tiene unos límites que dependen de la temperatura ambiental y de la disponibilidad de agua y alimentos. Así, en ambientes fríos, para que su temperatura corporal no descienda en exceso, un animal requiere grandes cantidades de alimento para aumentar su metabolismo y poder compensar las elevadas pérdidas de calor. Por otro lado, en ambientes cálidos necesita gran cantidad de agua para pueda ser evaporada desde la piel o las vías respiratorias. En los homeotermos, es posible que un estrés por frío intenso y prolongado llegue a producir la muerte. Así, si la temperatura rectal desciende a 30 °C, los fenómenos vitales se hacen más lentos, produciéndose la muerte si la temperatura corporal llega a descender hasta los 20 °C. Por otro lado, en situaciones de exceso de calor, si la temperatura rectal aumenta a 43 °C se ve gravemente afectado el sistema nervioso, siendo letal un incremento de la temperatura corporal a 45 °C, tanto en animales homeotermos como en poiquilotermos.

TEMPERATURA RECTAL

Para conocer la temperatura corporal de un animal se utiliza la temperatura rectal, por su fácil acceso. Se utiliza esta temperatura como medida de la temperatura corporal porque, aunque es ligeramente inferior a la central, alcanza más lentamente su equilibrio térmico que otro tejido del cuerpo y es un reflejo de los cambios de temperatura ocasionados en el núcleo central del cuerpo. En la tabla 77.1 se muestran las temperaturas rectales medias normales, junto con sus variaciones en algunas especies domésticas.

Tabla 77.1 Temperaturas rectales de diferentes especies animales.

Especie	Temperatura media (°C)	Variaciones
Bovino (carne)	38,3	36,7-39,1
Bovino (leche)	38,6	38,0-39,3
Equino	37,8	37,2-38,2
Ovino	39,3	38,5-39,8
Caprino	39,1	38,5-39,7
Porcino	39,2	38,0-39,8
Canino (grande)	38,6	37,4-39,0
Canino (pequeño)	38,8	38,1-39,2
Felino	38,6	38,0-39,3
Aviar	41,0	40,6-42,2

Causas de variación

Hora del día

El ritmo diurno de las actividades en los animales domésticos se refleja en variaciones de temperatura corporal. En términos generales, es mínima en la madrugada y máxima por la tarde (hasta 0,5 °C) debido a la actividad física, ingestión de alimentos y radiación solar en el verano.

Edad

La temperatura es mayor en animales jóvenes que en adultos, debido a la mayor intensidad metabólica de los procesos de crecimiento y desarrollo. Los animales que nacen muy inmaduros (perros, gatos, roedores y palomos) se comportan como poiquilotermos durante los primeros 10-15 días de vida, hasta que se establecen sus mecanismos termorreguladores.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Sexo

Las hembras tienen una temperatura rectal ligeramente más alta que los machos. Sin embargo, sufren una serie de modificaciones en relación a su actividad sexual.

Así, en el inicio de la actividad estrogénica durante el proestro, baja la temperatura, que se eleva el día del celo, desciende con la ovulación y aumenta en la fase luteínica. Durante las últimas semanas de gestación la temperatura tiende a elevarse; situación muy notoria en la vaca, cuya temperatura se eleva hasta 2 °C por encima del valor medio antes del parto, para luego descender durante y después del parto.

Tamaño corporal

Con independencia de la edad, el tamaño del animal influye en la temperatura de este. Como se ha comentado en el capítulo anterior, al disminuir el tamaño corporal, la relación superficie/volumen aumenta y, por lo tanto, la superficie desde la que se disipa calor también aumenta. Como consecuencia, los animales pequeños necesitan una mayor producción de calor por unidad de peso para mantener su temperatura.

TERMONEUTRALIDAD Y TEMPERATURAS CRÍTICAS

Todos los animales poseen una zona termoneutral de temperatura ambiente en la cual no hay mayores esfuerzos por los mecanismos termorreguladores para mantener la temperatura corporal. El límite inferior es la temperatura crítica inferior (T.C.I.), a partir de la cual los animales comienzan a incrementar su apetito y su índice metabólico, pero a la vez reducen su actividad productiva debido a la energía extra que el animal necesita para protegerse del frío ambiental.

El límite superior es la temperatura crítica superior (T.C.S.), en la cual el animal empieza a aumentar sus pérdidas de calor por sudoración, jadeo (polipnea térmica) o vasodilatación para evitar una sobrecarga calórica. En términos generales, los valores de T.C.I. y T.C.S. en bovinos europeos son de 10 y 21 °C, respectivamente; en razas cebuinas son de 12 y 27 °C.

Si los mecanismos para mantener la temperatura corporal constante no son eficaces, o si la exposición al frío, al calor o a la radiación solar es prolongada, llega un momento en que los animales son incapaces de regular su temperatura, produciéndose la muerte por hipotermia a 20 °C de temperatura rectal, denominada temperatura letal inferior (T.L.I.), o por hipertermia a 44 °C de temperatura rectal, denominada temperatura letal superior (T.L.S.) (figura 77.1).

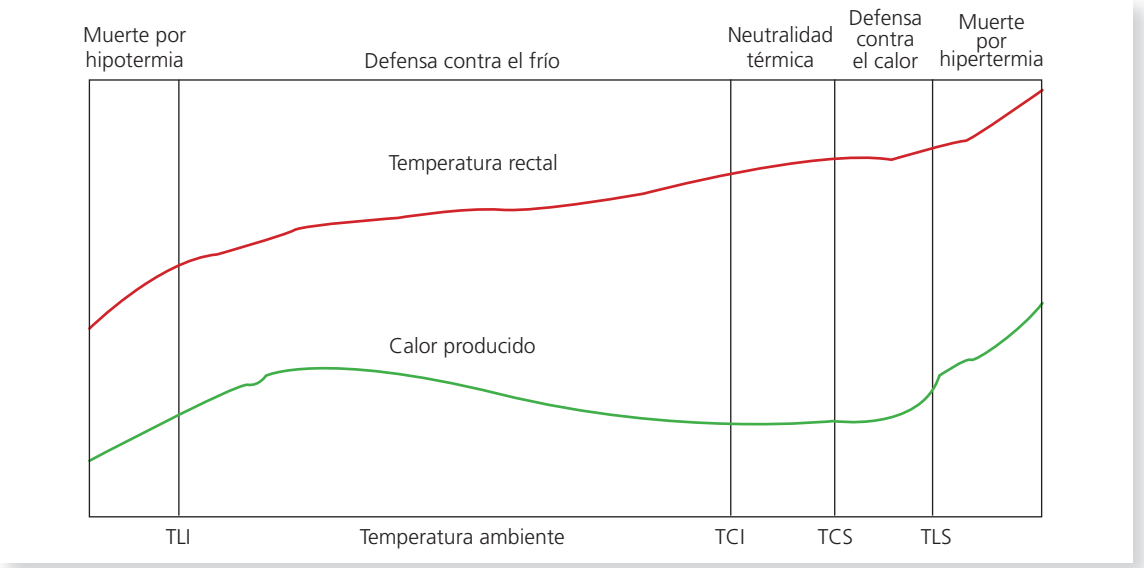


Figura 77.1 Termoneutralidad. Nótese la mayor diferencia entre TLI y TCI, que entre TLS y TCS TCI: temperatura crítica inferior; TCS: temperatura crítica superior; TLS: temperatura letal superior; TLI: temperatura letal inferior. Modificada de García Sacristán, A., 1996.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

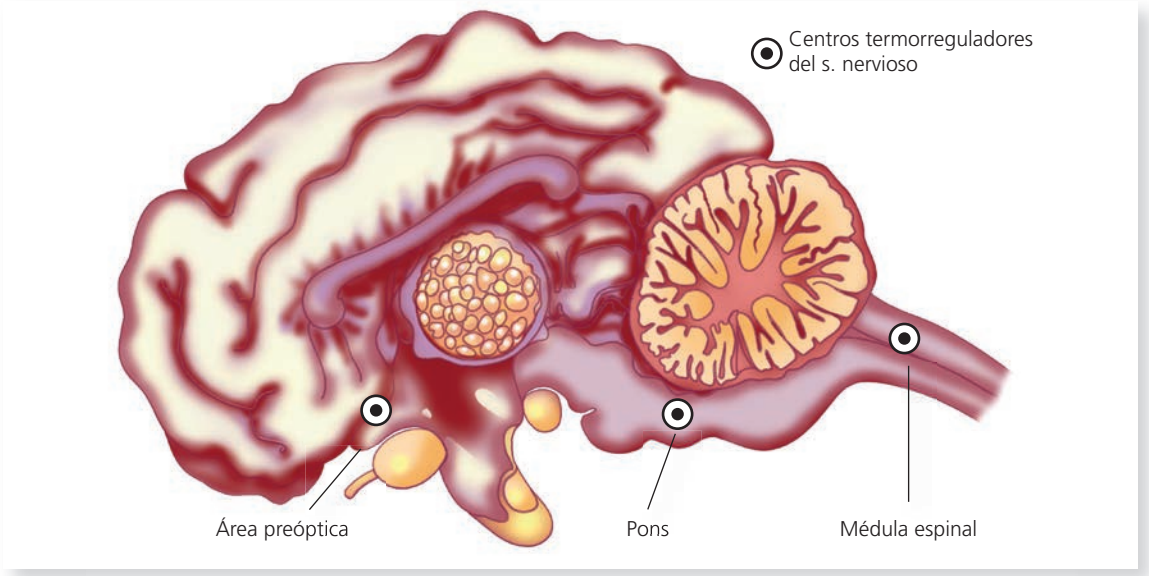


Figura 77.2 Lugares del sistema nervioso central que contienen centros termorreguladores. Modificada de García Sacristán, A., 1996.

CONTROL DE LA TEMPERATURA CORPORAL

La temperatura regulada es la temperatura interna del cuerpo; es decir, la temperatura central, visceral o del núcleo. Existe un sensor de la temperatura central que mide su valor real y la compara con un valor teórico. La diferencia entre ambos valores es la responsable de activar mecanismos para eliminar o generar calor, siendo la intensidad proporcional a la magnitud de la diferencia.

Para regular la temperatura corporal, los animales necesitan diferentes sensores de temperatura, localizados en varias regiones del cuerpo. Estos sensores transmiten la información al cerebro, donde se inician los mecanismos para aumentar o disminuir la pérdida o producción de calor. Fundamentalmente en las aves, pero también en los mamíferos, hay una elevada concentración de sensores en la médula espinal. En los mamíferos, y menos en las aves, existen neuronas sensibles localizadas en el área preóptica del hipotálamo que aumentan su frecuencia de estimulación en respuesta a pequeñas variaciones de la temperatura local. La porción rostral del puente (pons) o protuberancia también es importante en la respuesta de polipnea en el perro, ya que posee un "centro de polipnea" conectado con el hipotálamo y relacionado con el centro neumotáxico del tronco encefálico (figura 77.2). Por las observaciones realizadas hasta el momento, puede que sea el área preóptica del hipotálamo el centro principal de regulación de la temperatura, si bien todos los sensores señalados son responsables de verificar la temperatura cerebral y central. Asimismo, en el hipotálamo se determina el valor teórico y es también en él donde se originarán las señales eferentes hacia los distintos moduladores reguladores.

Estos mecanismos moduladores serían la polipnea térmica, la sudoración, la vasodilatación y la inhibición de la liberación de catecolaminas y T4 (tiroxina), para disipar o producir menos calor. Mientras que para favorecer la ganancia de calor o la disminución de las pérdidas de calor, se provocarían escalofríos, la liberación de TSH por la hipófisis anterior, vasoconstricción y piloerección.

Receptores externos

Cuando un animal se expone a un cambio de temperatura, puede captar o perder una considerable cantidad de calor antes de que cambie su temperatura central. Por ello, es importante la percepción de la temperatura mediante receptores localizados en superficies cutáneas y mucosas, antes de que peligre la temperatura central corporal.

Existen ciertas áreas cutáneas que responden más fácilmente a la estimulación calórica, como es el caso de la piel escrotal de ovinos adultos, que al calentarse induce un aumento de la frecuencia respiratoria más rápidamente que al calentar cualquier otra parte de la piel.

La mayoría de las neuronas termosensibles de la piel responden al frío. Estos receptores dérmicos para el frío son muy sensibles a la disminución de la tempe-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ratura y, por esa razón, después del ejercicio pueden aparecer escalofríos en respuesta al enfriamiento de la piel por la evaporación del sudor. También hay receptores sensibles al calor que pueden activar su pérdida cuando aumenta la temperatura dérmica.

Asimismo, existen receptores de temperatura en diferentes vísceras que colaboran con el sistema nervioso en la termorregulación. Así, por ejemplo, al beber grandes volúmenes de líquido frío se estimulan receptores para el frío del aparato digestivo, que activan mecanismos de conservación del calor. Un caso similar es la sensibilidad para las variaciones de temperatura de las paredes del rumen en los ovinos.

La integración central de la información procedente de los diferentes receptores se realiza en el hipotálamo anterior, en lo que se denomina centro termorregulador. La información de receptores centrales prevalece sobre los periféricos, siendo el efecto de los receptores centrales unas 20 veces mayor que el de los periféricos.

En el mecanismo de regulación de la temperatura corporal, el centro termorregulador funciona como si tuviera un umbral de normalidad o valor teórico, con el que se compara la información recibida. De esta manera, cuando se sobrepasa el umbral se disparan los mecanismos para perder calor (sudoración), y cuando disminuye, se disparan los mecanismos de conservación y generación de calor (tiritera).

BALANCE TÉRMICO

Para mantener una temperatura constante, los animales homeotermos deben perder la misma cantidad de calor que ganan; para que esto suceda, los animales deben tener un aceptable plan de nutrición y una adecuada disponibilidad de agua. La figura 77.3 muestra el balance calórico en bovinos, siendo aplicable, con ligeras modificaciones, a las demás especies animales domésticas.

La entrada de calor al organismo procede del metabolismo y del exterior. Una vez ingerido el alimento, se produce calor en todas las etapas del proceso metabólico, como se vio en el capítulo anterior. Los animales también obtienen calor del entorno cuando la temperatura ambiental excede a

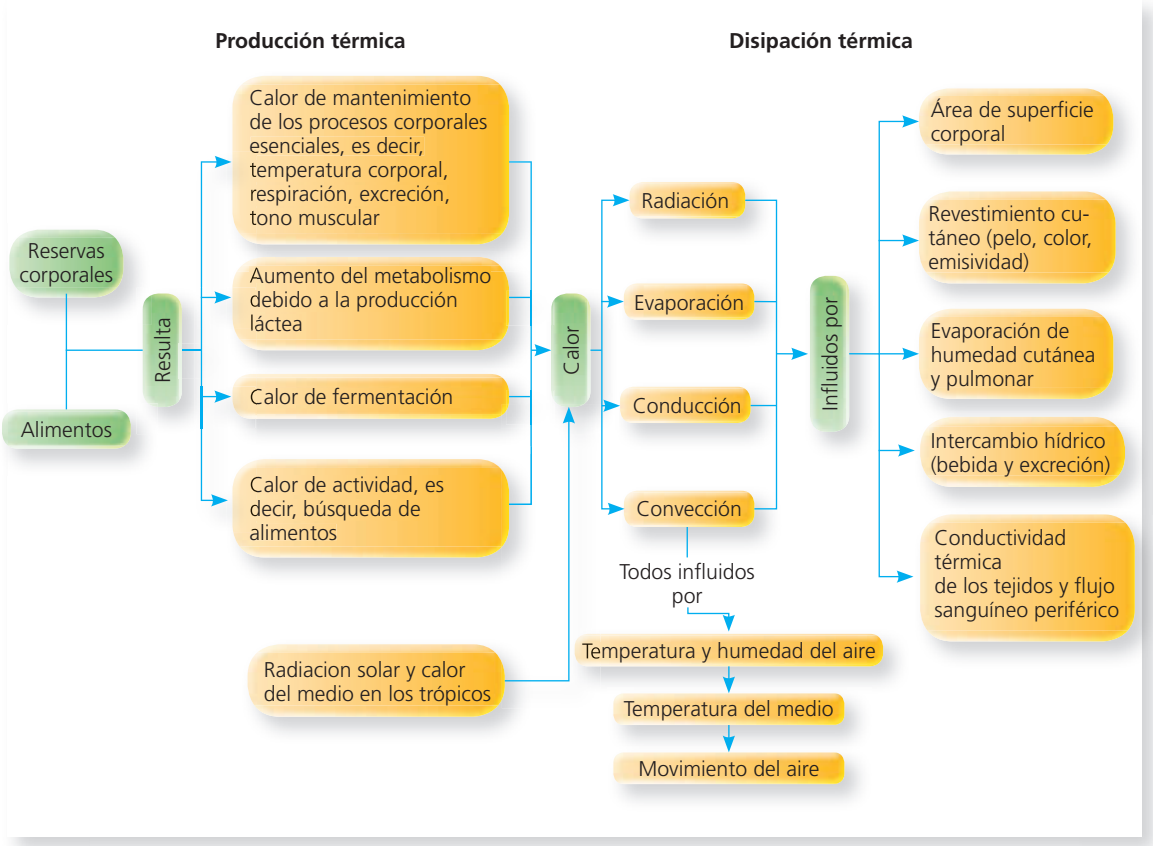


Figura 77.3 Ganancias y pérdidas de calor. En ambientes tropicales, la temperatura ambiental y la alta radiación solar colaboran en las ganancias de calor. Modificada de García Sacristán, A., 1996.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

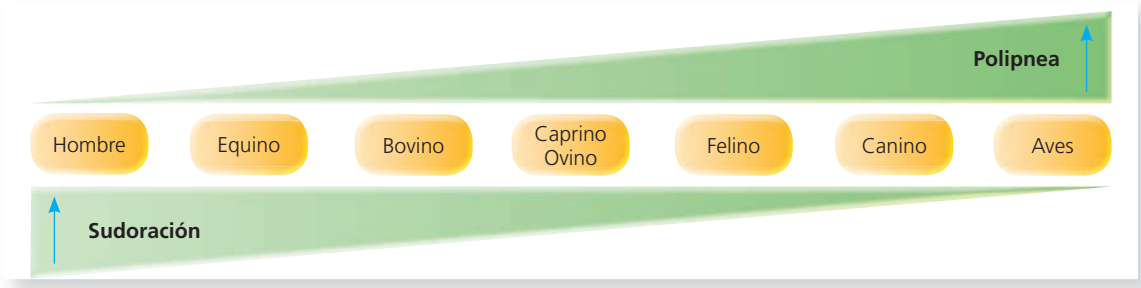


Figura 77.4 Tendencia general e importancia relativa de la sudoración y la polipnea en algunas especies animales.

la corporal y cuando se exponen a fuentes de calor radiante, como la luz solar u objetos sólidos más calientes que su cuerpo.

Los animales pierden calor por cuatro medios físicos de disipación calórica: radiación, conducción, convección y evaporación. El animal no puede controlar la pérdida de calor por radiación o convección. Sin embargo, sí que puede modular la pérdida de calor por conducción, como por ejemplo, cuando el cerdo o los bovinos europeos en el trópico se sumergen en pantanos o se acuestan sobre superficies menos cálidas. La evaporación desde las vías respiratorias o desde la piel también es controlada por mecanismos intrínsecos del animal, como sucede en los perros y caballos, que jadean o sudan, respectivamente. Excepto el jadeo, la magnitud de los otros sistemas siempre es proporcional a la superficie corporal del animal.

La **radiación** es la transferencia de calor entre el animal y el medio ambiente, entre una superficie caliente y otra de menor temperatura sin haber contacto físico. Depende de:

a) Temperatura de la piel y del medio que la rodea.
b) Área cutánea.
c) Postura del animal, que aumenta o disminuye la superficie de exposición. Así, de pie pierde más calor por radiación que echado.
d) Emisividad de la piel, es decir, capacidad de la piel para emitir o retener calor.

La **conducción** es la transferencia de calor por contacto físico con superficies más o menos calientes (pisos, prados, paredes, etc.), y se basa en la transmisión directa de la energía cinética de una molécula a otra que produce la transferencia neta de calor. En este mecanismo es preciso tener en cuenta la conductividad térmica, y las áreas y temperaturas de las superficies en contacto.

La **convección** es la pérdida de calor por los movimientos de aire, ya sean estos producidos por corriente de aire (viento o acción de un ventilador) o por movimientos del animal. Depende de la temperatura de la piel y del aire ambiental, velocidad del aire y superficie de contacto del animal. En este mecanismo, el aire absorbe el calor que hay en el pelaje por conducción y al calentarse asciende, siendo sustituido por aire más frío.

La **evaporación** es el mecanismo que se pone en marcha cuando la eliminación seca (irradiación, conducción y convección) no es suficiente para alcanzar el equilibrio térmico. Realmente, es el medio más importante de que disponen los animales para perder calor, ya que con cada gramo de agua evaporado desde la piel (sudoración) o desde las vías respiratorias altas (polipnea o jadeo) se gastan 2,40 J; es decir, produce una pérdida de energía térmica del orden de 2.400 kJ por litro de sudor. Influyen sobre este medio de disipación calórica la temperatura cutánea, la humedad relativa del ambiente, el volumen minuto respiratorio, la humedad del aire inspirado o espirado y, obviamente, la cantidad de agua disponible para ser evaporada. No todos los animales poseen la misma capacidad para perder calor por sudoración o jadeo (figura 77.4).

EVAPORACIÓN CUTÁNEA: SUDORACIÓN

En ambientes termoneutrales hay una pérdida insensible de calor por leve sudoración. Cuando aumenta la temperatura ambiental, esta pérdida se incrementa de modo considerable.

La sudoración se inicia cuando se estimulan receptores cutáneos por un incremento en la temperatura ambiente o por un aumento de temperatura de la sangre al circular por el hipotálamo; generalmente, estos factores trabajan al unísono. La mayor capacidad para sudar la posee el hombre, mientras que, dentro de los animales de granja, los equinos superan ampliamente a los bovinos y demás especies en dicha capacidad.

Las glándulas sudoríparas están presenten solo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

en mamíferos homeotermos. Son básicamente órganos termorreguladores, pero tienen otras acciones: excretora, protectora contra la fricción, como las de párpados y palmas de la mano, y antibacteriana. Hay que tener en cuenta que con el sudor se pierden agua y electrolitos, por lo que en sudoraciones prolongadas disminuye el volumen plasmático, con sus consecuencias negativas sobre la circulación sanguínea.

El número de glándulas sudoríparas por unidad de superficie cutánea varía considerablemente, siendo los extremos, el cerdo (con 30/cm^2) y el cebú (con 2000/cm^2). El *Bos indicus* posee una mayor capacidad de producir sudor; además, la giba o morro del cebú tiene glándulas sudoríparas más grandes y se encuentran más cerca de la superficie cutánea; se ha calculado que, por m^2 de piel/hora, produce 480 ml de sudor frente a 40 ml del *Bos taurus*.

La sudoración está controlada por el sistema nervioso simpático, utilizándose la denervación simpática en los seres humanos para controlar la sudoración excesiva. El mecanismo sudomotor es mediado por alfa receptores en bovinos, caprinos y ovinos, y por alfa y beta receptores en caninos. La adrenalina causa actividad sudorípara en cerdos, lo que no ocurre al incrementar la temperatura ambiental en esta especie. Solo las glándulas sudoríparas del hombre, perro y équidos, y las presentes en las plantillas digitales de gatos y roedores, responden a agentes parasimpático-miméticos, aunque el mecanismo es esencialmente adrenérgico.

La mayor eficacia de las glándulas sudoríparas en los seres humanos y équidos se debe a la gran inervación de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas; como resultado, se da una mayor actividad y un mejor acceso a nutrientes del flujo sanguíneo. Los cerdos no tienen glándulas sudoríparas, pero en sustitución se bañan en el fango, que aprovechando su gran superficie de evaporación les permite regular la temperatura por este mecanismo.

EVAPORACIÓN RESPIRATORIA: JADEO O POLIPNEA TÉRMICA

Un aumento de la temperatura ambiental en receptores cutáneos o en el hipotálamo produce como respuesta, sobre todo en perros, ovinos, caprinos y aves, un aumento de la secreción de saliva y un incremento de la frecuencia respiratoria con disminución del volumen corriente, denominado jadeo o polipnea térmica. El incremento de 10 o más veces de la frecuencia respiratoria no modifica la ventilación alveolar, porque aumenta solo la ventilación del espacio muerto, donde se evapora el agua pero no se produce intercambio gaseoso. En el jadeo actúan dos mecanismos que aumentan la pérdida de calor por evaporación: una dilatación vascular de las mucosas oral y respiratoria, y un aumento de la salivación.

Al inspirar por la nariz y al espirar por la boca, el aire cálido espirado -que todavía retiene el calor de los pulmones- se elimina y el vapor de agua de la mucosa bucal y nasal se evapora, siendo la evaporación más eficaz en los perros al sacar la lengua. En las aves se aumenta la evaporación no solo por el jadeo, sino también por unos rápidos movimientos oscilatorios de la delgada pared ventral de la cavidad bucal (aleteo gutural).

Cuando la sobrecarga térmica es muy intensa, el jadeo es más profundo y se mantiene durante periodos prolongados, aumentando la ventilación alveolar. Entonces, se puede producir un déficit de CO_2 (hipocapnia) con alcalosis respiratoria (pH arterial 7,7-7,8). Cuando la sobrecarga térmica es producto del metabolismo interno (ejercicio), no se produce la alcalosis, pues se compensa con el CO_2 producido por el organismo. Cuando el ambiente es muy cálido y, además, la humedad relativa es alta, no tiene efecto la polipnea térmica, produciéndose la llamada insolación o golpe de calor, caracterizado por hipotensión (50 mmHg de presión sistólica) y producción excesiva de ácido láctico, por tanto, acidosis metabólica y elevación de la temperatura cerebral, lo que produce edema encefálico, hipoventilación y apnea.

Y además del jadeo, en perros, gatos, ovinos y bovinos existe un mecanismo de intercambio de calor por contracorriente muy eficaz para evitar la elevación de la temperatura encefálica. Ello se consigue porque la arteria carótida externa, cuya sangre es algo más caliente, se pone en contacto con las venas que llevan sangre de menos temperatura procedente de las vías respiratorias altas. Gracias a este intercambio de calor la temperatura de la sangre que llega al cerebro puede ser 2 °C más baja que la temperatura rectal.

ACLIMATACIÓN Y ADAPTACIÓN

Se entiende por adaptación cualquier característica del desarrollo, comportamiento, morfología o fisiología que surge en un ambiente determinado como resultado de la selección natural y que mejora su oportunidad para sobrevivir y continuar la descendencia. De esta manera, los animales que viven continuamente en climas fríos, como los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

osos polares, desarrollan un pelaje muy denso y una elevada cantidad de grasa subcutánea como un mecanismo de aislamiento frente al frío. Otro ejemplo de adaptación es el del zorro orejudo, que ha desarrollado unas grandes orejas con alta vascularización que le permite irradiar y liberar calor de su organismo.

La aclimatación es un proceso por el cual un organismo se adapta fisiológicamente a los cambios que se producen en su medio ambiente, generalmente relacionados con el clima. Este proceso contempla, pues, los cambios adaptativos que se producen en un organismo en respuesta a múltiples desviaciones naturales del ambiente, sea estacional o geográfico. Los seres vivos pueden ajustar sus rasgos morfológicos, físicos, bioquímicos o de comportamiento en respuesta a dichos cambios. Puede ser una situación puntual o representar un ciclo periódico, como en el caso del crecimiento del pelo que presentan algunos mamíferos durante el periodo invernal.

La aclimatación en animales homeotermos implica cambios en la producción de calor y en su aislamiento. Para tolerar bajas temperaturas, estos animales aumentan la capacidad de generar calor metabólico, incrementando su índice metabólico basal y máximo, aumentando su capacidad de termogénesis sin tiritera. Por otro lado, el aislamiento del pelaje aumenta a medida que se incrementa la longitud y densidad del pelaje en el paso del verano al invierno, que puede suponer más de un 20 % de aislamiento y, por lo tanto, disminución en la pérdida de calor.

En animales poiquilotermos, más dependientes de la temperatura externa, están involucrados en estos cambios determinadas enzimas y los lípidos de las membranas celulares. Así, por ejemplo, la trucha arcoíris sintetiza dos tipos de acetilcolinesterasa en las terminas sinápticas; una de ellas tiene mayor afinidad por la acetilcolina a 2 °C (invierno), mientras que la otra tiene mayor actividad a 17 °C (verano). Respecto a la fluidez de las membranas, esta depende de la composición lipídica y de la temperatura, cambiando de fase gel a fase líquida y viceversa, de manera que conforme desciende la temperatura, la membrana pierde fluidez. En los peces, se ha observado una variación en la composición de ácidos grasos saturados e insaturados de la membrana en función de la aclimatación a la temperatura.

Aclimatación a altas temperaturas

En un ambiente caluroso, el organismo de un animal responde progresivamente de este modo:

a) Elevación de la temperatura cutánea con vasodilatación periférica, para aumentar el área de intercambio de calor con las venas que poseen sangre de más baja temperatura. En los bovinos, por cada 0,5 °C de elevación de la temperatura ambiental, la temperatura de la piel aumenta en 0,15 °C.

b) Disminución de la actividad corporal, del consumo de alimentos, de la producción láctea y la actividad gastrointestinal. En bovinos, se produce una notable reducción del trabajo ruminal. El animal busca sombra para evitar ganar más calor por radiación y, en algunos casos, charcos o pantanos para perder calor por conducción o por evaporación si la humedad relativa del ambiente es baja (menos del 62 %).

c) Taquicardia, con objeto de proveer de más sangre a los tejidos y así producir mayor cantidad de sudor y saliva.

d) Polipnea, ya que necesita más oxígeno para aumentar las pérdidas de calor por evaporación desde las vías respiratorias.

e) Cuando los mecanismos de aclimatación anteriores no son suficientes y continúa el calor, se llega a la hipertermia, golpe de calor y, al final, provoca un aumento de la temperatura cerebral, hipotensión, shock circulatorio, hemoconcentración, depresión respiratoria, edema cerebral, estado de coma y muerte.

Los **equinos** en climas tropicales y subtropicales, a temperaturas de 28-30 °C, no se ven afectados de manera significativa. La temperatura crítica ambiental superior se encuentra entre 25-30 °C. Un método simple, pero muy útil en climas cálidos y húmedos, para predecir el grado de efectividad de la actividad termorreguladora es sumar a la temperatura ambiental el valor de la humedad relativa; por debajo de un valor de 95, la pérdida de calor es fácil; en 110 la sudoración se dificulta, y en 120 o más la evaporación no es posible y el animal no debe someterse a ningún tipo de trabajo. La sudoración causada por exposición al calor se inicia a los 25 °C en caballos y a los 34 °C en asnos. Pérdidas de sudor equivalentes al 4 % del peso corporal hacen descender la temperatura rectal en 1 °C. En caballos expuestos a un calor intenso y sometidos a ejercicio físico hay desequilibrios electrolíticos; los equinos en reposo, a pesar de la alta temperatura ambiente, presentan hemodilución debido, quizás, a un aumento en la ingestión de agua.

Los **bovinos** son animales adaptados para el frío, sobre todo los de razas europeas, siendo la temperatura crítica inferior (T.C.I.) de 9-10 °C; sin embargo, poseen una buena capacidad para per-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 77.2 Temperaturas críticas ambientales superiores para algunas razas vacunas (°C) y sus efectos en varios fenómenos fisiológicos.

Fenómeno fisiológico	Holstein	Parda suiza	Jersey	Cebú
Disminución en:				
Ingestión de alimento	21,0	27,0	23,0	35,0
Producción láctea	29,0	29,0	29,0	35,0
Peso corporal	27,0	27,0	29,0	38,0
Aumento en:				
Frecuencia respiratoria	16,0	16,0	16,0	23,0
Frecuencia cardíaca	32,0	35,0	37,5	37,0
Temperatura rectal	21,0	27,0	23,0	35,0

der calor por sudoración a temperaturas de 28 °C, acompañada de polipnea si la temperatura rectal se aproxima a 40 °C. Vacas Hosltein y Jersey, a temperatura ambiental de 30 °C en días soleados, pastorean solo el 11 % del tiempo, mientras que en la noche, a 25 °C, pastorean el 37 % del tiempo. En la tabla 77.2 se muestran los efectos de las temperaturas críticas superiores en bovinos, sobre algunos fenómenos fisiológicos.

En las razas bovinas europeas, la capa de pelo es importante para la aclimatación al calor. Si el fotoperiodo se acorta, la cantidad de pelo aumenta y viceversa. En países ecuatoriales, como el fotoperiodo y la duración de la noche varían muy poco, el pelambre no cambia. Los bovinos europeos se aclimatan peor a climas tropicales porque tienden a retener su capa de pelo.

En **bovinos y ovinos** se observa un mecanismo especial para regular la temperatura testicular en ambientes cálidos, para que no se vea afectada la espermatogénesis por las elevadas temperaturas corporales (también en humanos y cánidos). La arteria testicular, de curso sinuoso y de pequeño calibre, intercambia temperatura con el plexo pampiniforme, que recorre la superficie del epidídimo, de modo que la temperatura de la superficie escrotal y del tejido testicular es hasta 3,5 °C inferior a la temperatura interna del animal. El músculo cremáster colabora también en la regulación térmica testicular al contraerse con el frío y al relajarse en ambientes cálidos, acercando o alejando los testículos de la pared abdominal.

Los **ovinos** comienzan a jadear a una temperatura de 15 °C, debido a su capa de lana. Cuando la humedad relativa ambiental es inferior al 65 %, esta especie puede permanecer varias horas a temperaturas de 35 °C, si bien su temperatura rectal aumenta a partir de los 30 °C de temperatura ambiental.

A diferencia de los ovinos, los **caprinos** comienzan el jadeo a 20 °C. A los 22 °C, sus glándulas sudoríparas descargan su contenido de manera sincrónica, pero la cantidad de sudor disminuye a medida que aumenta la temperatura ambiental, debido quizá a la pérdida progresiva de la actividad de las células pioepiteliales presentes en el fundus glandular.

Las **aves** comienzan a jadear a una temperatura de 22 °C. Debido a que la temperatura corporal de las aves en termoneutralidad es más elevada que en los mamíferos, unos 41 °C, su temperatura corporal se eleva antes, a partir de una temperatura ambiental de 28 °C.

El **cerdo** en crecimiento necesita una temperatura de 25 °C, pero en adultos esta temperatura es nociva, ya que los cerdos solo pierden calor por conducción o radiación. Su temperatura rectal se eleva cuando la temperatura ambiente es de 30 °C, y no es capaz de sobrevivir a temperaturas superiores de 39 °C si no dispone de otros medios de disipación calórica.

El **perro** comienza a jadear a 18 °C de temperatura ambiente. Con 30 °C ambientales, comienza a elevarse su temperatura rectal que alcanza un valor de 43 °C.

El **gato doméstico** solo es capaz de perder calor por evaporación desde las vías respiratorias y la piel. Por ello no resiste periodos prolongados a temperaturas superiores a 39 °C, si la humedad relativa es del 68 %.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Aclimatación a bajas temperaturas

El aislamiento externo de pelo, plumas o lana es un factor determinante en la regulación de la temperatura en ambientes fríos, pero no todos los animales poseen este mecanismo. En ambientes de baja temperatura, los animales reaccionan, en primer lugar, disminuyendo las pérdidas de calor y, en segundo lugar, aumentando la producción de calor (termogénesis).

Disminución de las pérdidas de calor

a) La presencia de la capa externa de pelo, lana, etc. hace que el aire frío quede atrapado, evitándose así la pérdida de calor. Además, este proceso se favorece por la piloerección.
b) La capa de grasa subcutánea posee un papel aislante para que el flujo calórico no cambie. Este fenómeno es muy importante en los cerdos y en los cetáceos.
c) Determinados comportamientos hacen que se reduzca el área de exposición: echándose, encogiéndose o agrupándose con otros animales.
d) Vasoconstricción periférica, que enlentece el flujo sanguíneo y reduce la temperatura de la piel. Así, disminuye el gradiente térmico entre la piel y el medio ambiente.

Aumento en la producción de calor (termogénesis)

a) Hiperfagia. El aumento de la ingestión de alimentos ocasiona, a su vez, un incremento en el metabolismo.
b) Escalofrío o tiritera. Son contracciones involuntarias de los músculos estriados, con aumento del tono muscular por activación de las neuronas eferentes gamma. La producción de calor por escalofrío es mucho más eficaz que la generada por ejercicio físico, ya que se producen por activación de unidades motoras de grupos de músculos antagónicos, que al no producir trabajo físico útil, toda la energía química producida se transforma en calor.
c) Incremento del metabolismo celular. Hay un aumento de la secreción de adrenalina que favorece la glucogenólisis hepática, y un aumento también de la secreción de T4 (tiroxina) para estimular la oxidación celular y la absorción intestinal, y potenciar la acción calorígena de la adrenalina. La grasa marrón, presente en el cuello y en el espacio interescapular de ciertos roedores, niños recién nacidos y en mamíferos que hibernan, también contribuye a esta termogénesis sin escalofrío. Este tejido está muy vascularizado y debe su color a la gran cantidad de citocromo-oxidasa de las mitocondrias, las cuales son las responsables de producir calor de manera inmediata y en grandes cantidades. Por otro lado, la adrenalina sirve de mediador para la activación de la termogénesis en la grasa marrón. Una vez producido el calor por incremento del metabolismo lipídico, se distribuye rápidamente al cuerpo animal gracias a la intensa vascularización de esta grasa. Una medida de la capacidad de aclimatación al frío es la cantidad de grasa marrón que almacenan los animales.

LÍMITES EN LA REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

Hipertermia y golpe de calor

Con el término de hipertermia se considera toda elevación de la temperatura corporal. La fiebre es una clase de hipertermia en la cual el punto de termorregulación en el hipotálamo se cambia a un valor más elevado, provocando que el organismo modifique su actividad para generar más calor y evitar su pérdida. La hipertermia no pirógena se puede producir por insolación o golpe de calor, ejercicio, tirotoxicosis y administración de fármacos, por ejemplo disofenol.

El golpe de calor es la causa más común de hipertermia en pequeños animales y se produce por un aumento excesivo de la temperatura corporal como consecuencia de un aumento de la producción de calor o de la entrada de calor en el organismo. Esto puede suceder más fácilmente en los ambientes muy calurosos y con elevada humedad ambiental, donde el enfriamiento por evaporación es menos eficaz. La realización de ejercicio intenso bajo estas situaciones o el dejar a un animal encerrado en un coche bajo el sol son situaciones que pueden ocasionar un golpe de calor. En estas circunstancias se produce un aumento del metabolismo, al aumentar la temperatura corporal, y una deshidratación, como causa del jadeo o sudoración, lo cual puede provocar un colapso circulatorio. Entre los 42 y 43 °C empieza la zona en la que puede aparecer un golpe de calor potencialmente mortal, con caída de la presión sanguínea, colapso y pérdida de conocimiento. Un aspecto importante es la duración de la hipertermia; así, los perros son capaces de sobrevivir a una temperatura rectal de 44 °C si solo dura pocos minutos y se refrigeran rápidamente.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La hipertermia maligna de los cerdos se debe a una predisposición genética que provoca una lesión de las membranas intracelulares. Aparece cuando se utilizan relajantes musculares o anestésicos volátiles que provocan un aumento del calcio intracelular, produciéndose rigidez muscular e hipermetabolismo que siempre pone en peligro la vida del animal, ya que también se reduce la eliminación del calor generado.

Hipotermia

La hipotermia es una disminución de la temperatura corporal debida a una pérdida de calor superior al generado por el organismo, la cual puede descender de tal manera que los mecanismos termorreguladores dejan de funcionar. Por debajo de los 29 °C, el hipotálamo tiene problemas para regular la temperatura y alrededor de los 20 °C se produce una parada cardíaca. Estas situaciones suceden en ambientes fríos, siendo más sensibles a ellas los animales pequeños o enfermos.

Congelación

En situaciones frías extremas, cuando las extremidades sufren una fuerte vasoconstricción para conservar el calor, los tejidos pueden congelarse por debajo del punto de congelación del agua tisular. La congelación se puede evitar si el músculo liso de los vasos se relaja, permitiendo la llegada de sangre caliente a la extremidad, como respuesta al frío extremo; así parece que sucede en los animales que pasan el invierno a la intemperie en climas nórdicos. En caso contrario, la congelación de los tejidos forma cristales que rompen los tejidos, pudiendo aparecer la gangrena en el tejido.

Hibernación

Hay animales que abandonan la homeotermia durante los prolongados periodos de frío y carencia de alimentos, entrando en un estado de hibernación. Entre estos animales nos encontramos con la marmota, el lirón, el hámster silvestre o el erizo.

Durante la hibernación, el ritmo interno hace que el valor teórico de la temperatura descienda hasta justo por encima del punto de congelación, asemejándose a un estado de hipotermia regulada durante días, semanas o meses. Esto es posible por la reducción de la producción de calor en reposo, ya que su metabolismo decrece a niveles muy bajos. Cuando la temperatura se aproxima al punto de congelación, aumenta la producción de calor e incluso se interrumpe el estado de hibernación. Durante la fase de calentamiento es importante la producción de calor sin temblores, a partir de la grasa marrón que produce calor a una tasa muy elevada. El ahorro energético que supone durante todo el invierno puede llegar a ser del orden del 85 %, por lo que es un proceso muy rentable para estos animales.

El oso no entra en una hibernación real, si no en un proceso de letargo, que permite al animal levantarse si hay un peligro, cosa que no sucede en un animal en hibernación. No todos los osos entran en letargo, dependiendo si la temperatura es muy fría o las fuentes de alimentación se hacen muy escasas. Para entrar en letargo, el oso consume grandes cantidades de alimento, pudiendo ganar hasta 13 kg en una semana. Cuando las temperaturas bajan y el alimento disminuye, el oso entra en letargo en su madriguera, utilizando la grasa almacenada como alimento y reciclando los productos de desecho (heces y orina). El oso mantiene una temperatura caliente (6-7 °C por debajo del valor normal) gracias a la grasa corporal y el grueso pelo, además, tiembla varias veces al día para producir calor; sin embargo, su metabolismo desciende casi un 70 %. Cuando finaliza el invierno, el oso deja el letargo y vuelve a una actividad normal. Durante el periodo de letargo, las osas pueden parir y seguir amamantando a los oseznos, e incluso se levantan brevemente del letargo para salir y buscar alimentos.

Fiebre

La fiebre es una clase de hipertermia y un síntoma característico de determinadas enfermedades. La fiebre suele ser una reacción ante la llegada de un agente pirógeno exógeno procedente de hongos, virus y bacterias (figura 77.5). En las bacterias gram negativas, estos agentes suelen ser generalmente lipopolisacáridos, que no causan directamente la fiebre, pero inducen la formación de pirógenos endógenos, como las citocinas de los macrófagos, monocitos y fagocitos de la médula ósea. Los linfocitos no producen pirógenos endógenos, pero sí una linfocina que estimula a los macrófagos para que los secreten. Las interleucinas de este grupo de citocinas desencadenan una respuesta inmunitaria y elevan la temperatura. Agentes pirógenos endógenos son la interleucina-1 (IL-1, que es considerada el más importante), el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina-6 (IL-6), el interferón (IFN) y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP). Además, las prostaglandinas (PG), que

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

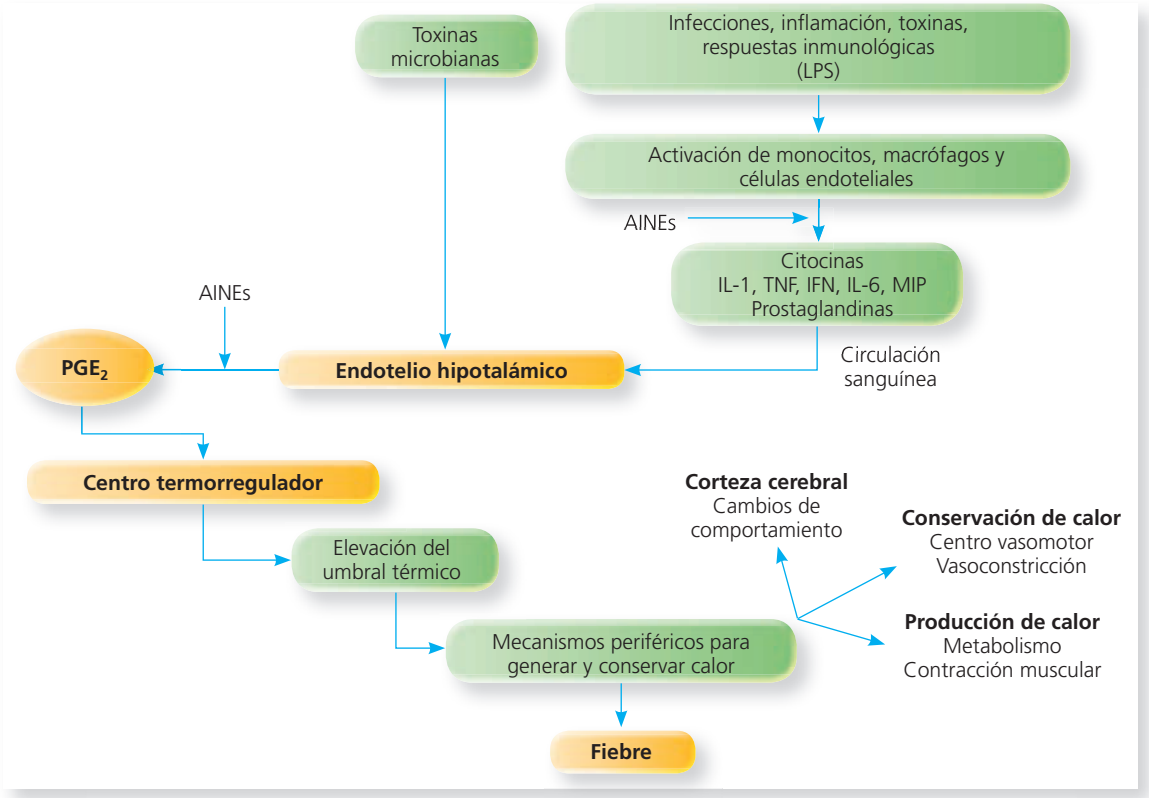


Figura 77.5 Mecanismos que participan en la patogenia de la fiebre. PGE_2: prostaglandina E_2; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, que bloquean la producción de prostaglandinas.

son productos de la cascada del ácido araquidónico producidas en las células endoteliales, también participan en la patogenia de la fiebre.

Los agentes pirógenos por vía sanguínea alcanzan un área hipotalámica que constituye el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), altamente vascularizado, lo que facilita la entrada de los pirógenos. En el hipotálamo estas sustancias estimulan la producción de más prostaglandina E_2 (PGE_2), que son las responsables del aumento del umbral térmico, elevando el punto termorregulador. Cuando se eleva el umbral, el animal inicia una serie de mecanismos para producir más calor y conservarlo, hasta que la temperatura corporal alcance el nuevo umbral. La tiritera, la vasoconstricción periférica, la piloerección y la conducta de amontonarse unos contra otros son características del inicio de la fiebre. Cuando el nuevo umbral es alcanzado, el animal mantendrá la nueva temperatura hasta que los agentes pirógenos desaparezcan y descienda el umbral a su nivel normal. Entonces, el animal inicia mecanismos para perder calor, como vasodilatación, sudoración y jadeo, que le permiten disminuir la temperatura corporal.

En el tratamiento de la fiebre se utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como la aspirina y el ibuprofeno), los cuales son sustancias antipiréticas que bloquean la ciclooxigenasa, que es la enzima responsable de la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico.

Un estado febril es una adaptación evolutiva de lucha contra una infección, y algunos estudios muestran que el aumento de temperatura durante una infección aumenta la actividad linfocitaria y la síntesis de anticuerpos, por lo que se considera que tiene efectos beneficiosos. Sin embargo, también produce anorexia, que en fiebres prolongadas conlleva a estados catabólicos agudos. Una fiebre muy alta puede producir coagulopatía intravascular diseminada, convulsiones y lesiones del sistema nervioso central.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldwin, J. y Hochachka, P.W. "Functional significance of isoenzymes in thermal acclimatization". *Biochem. J.* 1970; 116: 883-887.
- Cossins, A.R. y Prosser, C.L. "Evolutionary adaptation of membranes to temperature". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978;* 75 (4): 2040-2043.
- Cunningham, J.G. y Klein, B.G. *Fisiología Veterinaria*. 5ª ed., 2014. Elsevier, Ámsterdam.
- Engelhardt, W.V. y Breves, G. *Fisiología Veterinaria*. 2004. Acribia, Zaragoza.
- García Sacristán, A. *Fisiología Veterinaria*. 1ª ed., 1996. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid.
- Hill, R.C.; Wyse, G.A. y Anderson, M. *Fisiología animal*. 2006. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
- Moyes, Ch.D. y Schulte, P. M. *Principios de fisiología animal*. 2007. Pearson. Madrid.
- Page, R.L. "Recent advances in hyperthermia". *The Compendium of Continuing Education*. 1993; 7: 845-55.
- Reece, W.O. (editor) *DUKES. Fisiología de los animales domésticos*. Traducción de la 12ª ed. norteamerica, 2009. Acribia, Zaragoza.
- Terrien, J.; Perret, M. y Aujard, F. "Behavioral thermoregulation in mammals: a review". *Front. Biosci.* (Landmark Ed). 2011; 16: 1428-1444.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Parte XI
Fisiología del ejercicio

Coordinador:
Francisco Castejón Montijano

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 78

Bases energéticas del ejercicio en el caballo

Francisco Castejón Montijano

Contenidos:

- **Sistemas implicados en la resíntesis de energía.**
- **Integración de los sistemas aerobio y anaerobio para la obtención de energía.**
- **Sistema aerobio y metabolismo lipídico.**
- **Almacenamiento de energía en el organismo.**
- **Adaptación de la fuente de energía al tipo de trabajo que se realiza.**
- **Interacción de los sistemas aerobios y anaerobios durante el ejercicio.**
- **Recuperación del ejercicio.**
- **Control de la producción de energía.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El caballo es un animal con el doble de capacidad para el trabajo físico que el hombre, y esto le ha permitido en el pasado sobrevivir a sus depredadores.

A pesar de esto, sus mecanismos fisiológicos básicos son esencialmente los mismos que en el hombre y en otros animales, y solamente los aspectos fisiológicos cuantitativos hacen del caballo un ser atléticamente superior.

El mantenimiento de la contracción muscular durante el ejercicio requiere la provisión de grandes cantidades de energía química. La fuente inmediata de energía para la locomoción es el ATP. El desdoblamiento del ATP en ADP + Pi proporciona la energía necesaria para la contracción muscular. Cuando la energía se usa para el movimiento, solo aproximadamente un 25 % de esta energía genera energía mecánica, el resto se pierde en forma de calor. Como resultado, durante el movimiento se produce el desdoblamiento de gran número de moléculas de ATP.

Un buen rendimiento durante una carrera depende del mantenimiento adecuado de aporte energético al músculo. Una forma de mejorar el rendimiento es aumentar el ritmo de utilización de energía. En la figura 78.1 se muestra la relación entre gasto energético y velocidad de movimiento para el caballo. Obsérvese cómo usando adecuadamente las transiciones del paso al trote y del trote al galope se consigue una eficiencia óptima de la locomoción.

El músculo tiene una capacidad muy limitada de almacenar ATP. Se ha calculado que con los depósitos de ATP del músculo solamente se podría mantener la actividad muscular durante unos segundos.

Para que continúe la actividad muscular es necesario que las moléculas de ATP sean resintetizadas. El ritmo al cual se produce esta resíntesis debe acoplarse al ritmo con el que se desdoblan las moléculas iniciales de ATP en el músculo, para producir energía. Por lo tanto, a medida que el animal se mueve más rápido, más rápido necesita ser el proceso de regeneración de ATP.

SISTEMAS IMPLICADOS EN LA RESÍNTESIS DE ENERGÍA

Hay tres sistemas implicados en la síntesis o resíntesis de ATP: a) el sistema ATP-Pc o sistema fosfágeno, b) glucólisis anaerobia y c) glucólisis aerobia.

a) En este sistema, la energía necesaria para la resíntesis de ATP proviene del desdoblamiento del fosfato de creatina (PC):

PC → Pi + C + energía
Pi + ADP + energía → ATP

Estos depósitos pueden mantener ejercicio durante unos 10 segundos sin el aprovisionamiento de ATP por otras fuentes.

b) En este sistema está implicado el desdoblamiento incompleto de un carbohidrato hasta ácido láctico, de ahí que también se denomine sistema del

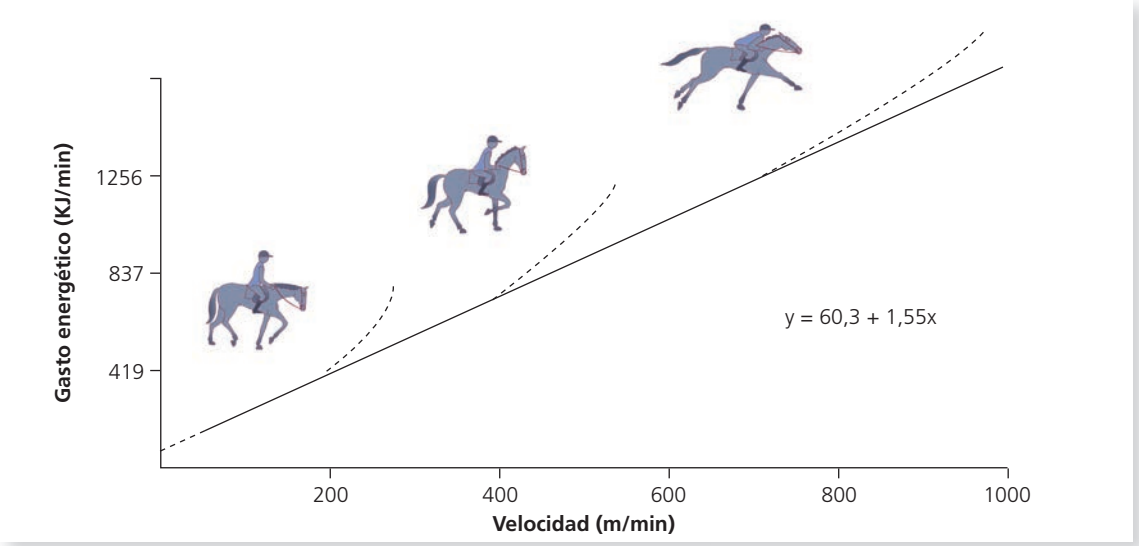


Figura 78.1 Relación entre gasto energético y velocidad de carrera en el caballo. Esta relación es lineal cuando el animal se le permite cambiar de aire libremente.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

ácido láctico. El ácido láctico producido difunde desde el músculo a la sangre y, vía circulación, es trasportado al hígado, donde se convierte en glucógeno. El lactato también puede ser utilizado como sustrato energético por otras fibras o por el miocardio en presencia de oxígeno.

En la glucólisis anaerobia solamente se obtienen 2-3 moles de ATP de un mol de glucosa, mientras que en la glucólisis aerobia, como más adelante veremos, se obtienen 38-39 moles de ATP.

La glucólisis anaerobia, así como el sistema fosfágeno, es extremadamente importante en ejercicios que requieren un aporte rápido de ATP. Por ejemplo, ejercicios de realización a un ritmo máximo durante 1 a 3 minutos.

c) En presencia de oxígeno, 1 mol de glucosa se desdobla hasta $C0_2$ y H_20, liberando suficiente energía para resintetizar 38 moles de ATP. Las reacciones del sistema oxigenado están confinadas, dentro de la célula muscular, a la membrana de la mitocondria.

Las reacciones del sistema aerobio pueden agruparse en tres series principales: 1) glucólisis aerobia; 2) el ciclo de Krebs y 3) el sistema de transporte de electrones.

1) **Glucólisis aerobia**: Durante la glucólisis aerobia, 1 mol de glucógeno se desdobla en 2 moles de ácido pirúvico, liberando suficiente energía para resintetizar 3 moles de ATP.
2) **Ciclo de Krebs**: Durante este ciclo, se producen dos cambios químicos importantes: 1) producción de $C0_2$; 2) oxidación o, lo que es lo mismo, liberación de electrones. En este caso, los electrones son liberados en forma de átomos de hidrógeno.
3) **El sistema de transporte de electrones**: En esencia, lo que ocurre en la cadena respiratoria es que los átomos de hidrógeno y los electrones son transportados al oxígeno por portadores de electrones, en una serie de reacciones enzimáticas cuyo producto final es el H_20. En la medida en que se produce el transporte de electrones, se libera energía para la resíntesis de ATP. Por cada par de electrones que son trasportados, se libera suficiente energía para resintetizar 3 moléculas de ATP. En conjunto, se trasportan 12 pares de electrones por molécula de glucógeno, generando 39 moléculas de ATP.

En resumen, durante la glucólisis aerobia se generan 38 o 39 moléculas de ATP por molécula de glucosa o de glucógeno, respectivamente, ya que se pierde una molécula de ATP para fosforilar a la glucosa procedente del sistema sanguíneo.

Por otra parte, se requieren 6 moléculas de oxígeno para el desdoblamiento de 180 gramos de glucógeno. Como una molécula de cualquier gas ocupa 22,4 litros, 6 moléculas de oxígeno ocuparán 134,4 litros. Por lo tanto, para resintetizar 39 moléculas de ATP se requieren 134,4 litros de oxígeno o, dicho de otra forma, se requieren 3,45 litros de oxígeno para resintetizar una molécula de ATP.

INTEGRACIÓN DE LOS SISTEMAS AEROBIO Y ANAEROBIO PARA LA OBTENCIÓN DE ENERGÍA

Los sistemas aerobio y anaerobio no funcionan de forma independiente, sino que funcionan al mismo tiempo en mayor o menor proporción, dependiendo de las necesidades de ATP del músculo. El sistema aerobio es un sistema lento pero muy eficiente en la obtención de energía, mientras que el anaerobio es rápido pero poco eficiente. En reposo, las necesidades de ATP son bajas y, por lo tanto, es el sistema aerobio el que funciona. Al inicio de un ejercicio a velocidades lentas (paso o trote), se empieza utilizando el sistema aerobio en mayor proporción y, a medida que aumenta la intensidad del ejercicio, empieza a aumentarse la participación del sistema anaerobio, hasta que a altas velocidades es este el único que participa (figura 78.2).

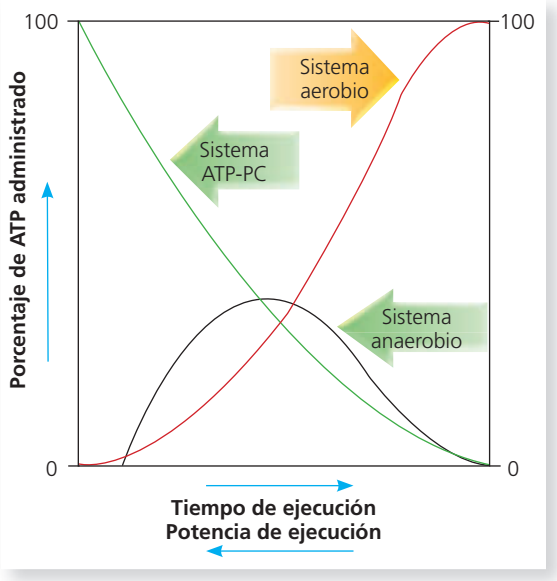


Figura 78.2 Relación entre el porcentaje de ATP suministrado por cada uno de los sistemas energéticos, según el tipo de ejecución del ejercicio o la potencia de ejecución del ejercicio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La mayor o menor participación de un sistema u otro depende del cociente ATP/ADP y de las disponibilidades de oxígeno. Al principio del ejercicio se utilizan las reservas de oxígeno almacenado en la hemoglobina y en la mioglobina, y las reservas de ATP y CP almacenadas en el músculo. Si las disponibilidades de oxígeno son suficientes, la vía aerobia reoxida la mayor parte del NADH2 producido en el citoplasma y la producción de energía puede continuar vía aerobia.

Si las demandas de energía aumentan (al aumentar la intensidad del ejercicio), hay un descenso del cociente ATP/ADP, estimulando la participación de la vía anaerobia. Si el cociente ATP/ADP es bajo, se estimula la actividad de la encima fosfofructokinasa estimulando la glucólisis hasta cien veces, aumentando la producción de piruvato. A intensidades de ejercicio bajas o moderadas, la mayor parte del piruvato producido entra en el ciclo de Krebs y, por lo tanto, en la vía aerobia la mayor fuente de ATP proviene del metabolismo aerobio. Los sistemas anaerobio y fosfágeno también contribuyen, pero solamente al principio del ejercicio, antes de que el consumo de oxígeno alcance un nivel de estado estacionario. Durante este tiempo se aprecia un déficit de oxígeno conocido como débito de oxígeno. Una vez que el consumo de oxígeno alcanza el nivel de estado estacionario, el sistema aerobio es suficiente para suministrar todo el ATP requerido para el ejercicio, y el ácido láctico no se acumula en niveles altos, pero las pequeñas cantidades de ácido láctico acumuladas anteriormente se mantienen relativamente constantes hasta el final del ejercicio. Por lo tanto, realizar un buen calentamiento antes de iniciar el ejercicio es esencial para disminuir el débito de oxígeno y la acumulación de ácido láctico inicial y, por tanto, retrasar la aparición de la fatiga.

La fatiga experimentada durante la realización de un ejercicio aerobio se debe a factores como niveles bajos de glucosa por depleción de los depósitos de glucógeno hepático, fatiga muscular local por depleción de los depósitos de glucógeno muscular, deshidratación por pérdida de agua y electrolitos, con lo que se aumenta la temperatura corporal y aburrimiento por el mantenimiento de la actividad física.

SISTEMA AEROBIO Y METABOLISMO LIPÍDICO

Los lípidos son usados por el organismo como sustrato energético, en forma de ácidos grasos, desdoblándose en el interior de la membrana de la mitocondria en numerosas moléculas acil-CoA por el proceso de oxidación beta, y estas moléculas se incorporan al ciclo de Krebs para la obtención de energía, al igual que las moléculas procedentes de la glucólisis. El proceso de oxidación beta implica el sucesivo desdoblamiento de los dos carbonos del fragmento acil de la molécula de ácido graso, para la formación de sucesivas moléculas de acetil-CoA, hasta que en el último desdoblamiento se forman dos moléculas de acetil-CoA. En el proceso de oxidación beta también se forman numerosos átomos de hidrógeno, que son utilizados en la cadena de trasporte de electrones para generar energía.

De esta forma, por una molécula de ácido graso de 18 átomos de carbono se obtiene energía para la fosforilación de 147 moléculas de ADP a ATP, durante el proceso de oxidación beta y del ciclo de Krebs. Como cada triglicérido está formado por tres moléculas de ácido graso, se obtendrá energía para la formación de 441 moléculas de ATP (3 x 147 ATP). Además, se obtiene energía para la resíntesis de 19 nuevas moléculas de ATP del desdoblamiento del glicerol, con lo que se genera un total de 460 moléculas de ATP por molécula de triglicéridos. Esto representa una cantidad considerable de energía, si lo comparamos con las 39 moléculas de ATP generadas por molécula de glucógeno. Dependiendo del estado de nutrición, del nivel de entrenamiento y de la intensidad y duración de la actividad física, los lípidos suministran entre un 30 % y un 80 % de la energía necesaria para el trabajo muscular.

Sin embargo, se requieren 23 moles de 0_2 o, lo que es lo mismo, 515,2 litros de 0_2, para la resíntesis de 130 moles de ATP, por lo que se requieren 3,96 litros de oxígeno por mol de ATP resintetizado. Esto significa que se requiere una mayor cantidad de 0_2 para generar 1 mol de ATP por el desdoblamiento de las grasas, que del glucógeno (figura 78.2).

Los ácidos grasos llegan al músculo a través del torrente circulatorio, sugiriéndose que la toma de ácidos grasos por el músculo esquelético se hace por difusión a favor de un gradiente de concentración. Como consecuencia, el aumento del ritmo de entrada de los ácidos grasos al músculo se debe a un aumento de los niveles de ácidos grasos en sangre, o bien a un aumento del ritmo de oxidación en la célula muscular.

Por otra parte, además de los triglicéridos almacenados en los adipocitos, también existe un apreciable almacenamiento de triglicéridos en el músculo. La importancia cuantitativa de este almacenamiento lipídico intramuscular no se conoce, aunque se acepta que participa como sustrato

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

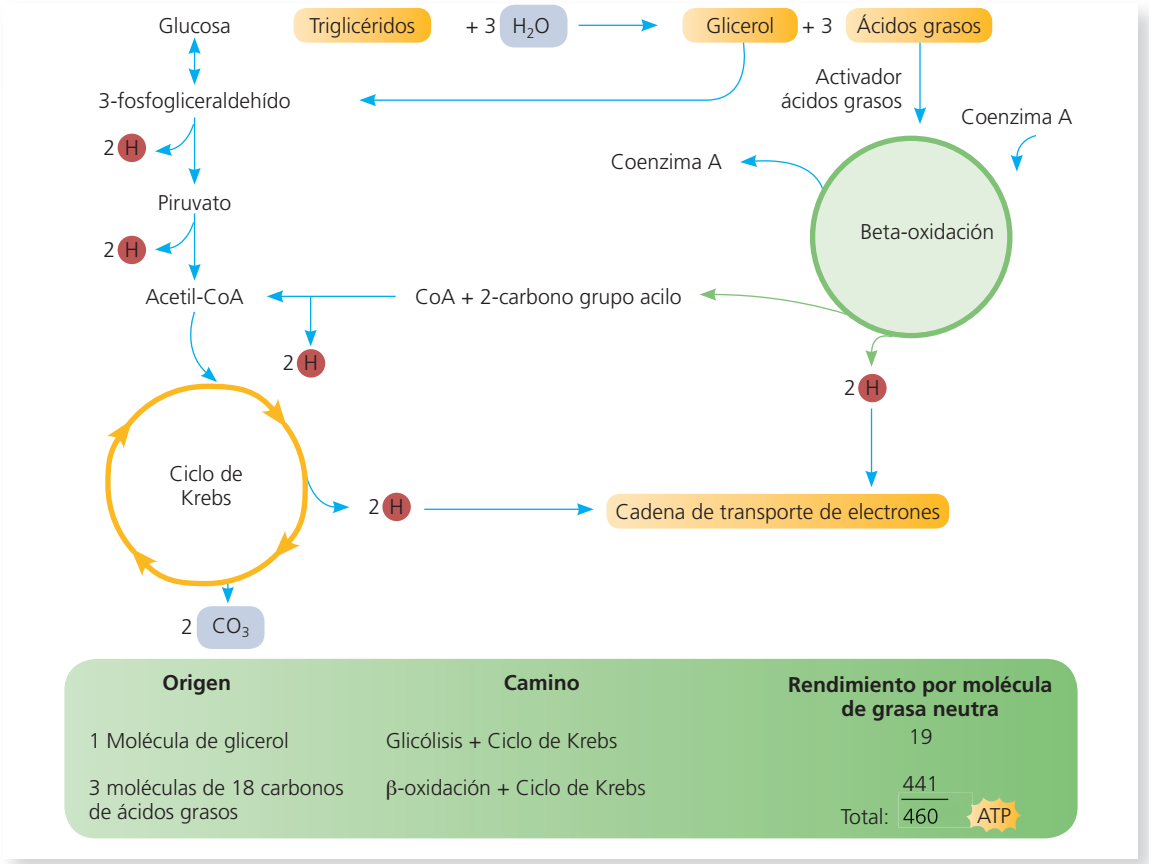


Figura 78.3 β-oxidación de los ácidos grasos para la obtención de energía.

energético cuando la circulación capilar se encuentra limitada por la contracción muscular. También se sabe que el entrenamiento aumenta la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo y que este mecanismo tendría un efecto ahorrador de glucosa y, por lo tanto, sobre la depleción de los depósitos de glucógeno muscular durante el ejercicio.

ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA EN EL ORGANISMO

El caballo, como cualquier animal, necesita almacenar energía en el cuerpo para que le sirvan de reserva en el momento del ejercicio ya que, como se ha dicho antes, la cantidad de ATP almacenada en el músculo se encuentra limitada. En la tabla 78.1 se muestra una estimación cuantitativa de los depósitos de energía en el caballo. En ella se observa cómo los sustratos de donde se obtiene energía "rápidamente" (ATP y fosfato de creatina) se encuentran muy limitados, mientras que existe una gran capacidad de almacenamiento de glucógeno y lípidos en el organismo.

Tabla 78.1 Distribución de los depósitos de energía en el caballo

Sustrato	Energía (kcal)
Glucosa plasmática	110
Glucógeno hepático	380-1.260
Glucógeno muscular	13.230-17.000
Triglicéridos muscular	12.600-25.200
Triglicéridos tejido adiposo	360.000

El almacenamiento de glucosa se hace en forma de glucógeno cuando el organismo está en reposo. El glucógeno se almacena fundamentalmente en las células hepáticas y, en el caballo, principalmente, en las fibras musculares. El glucógeno hepático se está usando continuamente para suministrar glucosa a todos los tejidos del organismo. Hay una liberación constante de glucosa a la sangre procedente del glucógeno hepático para satisfacer estos requerimientos tisulares. El organismo posee un

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

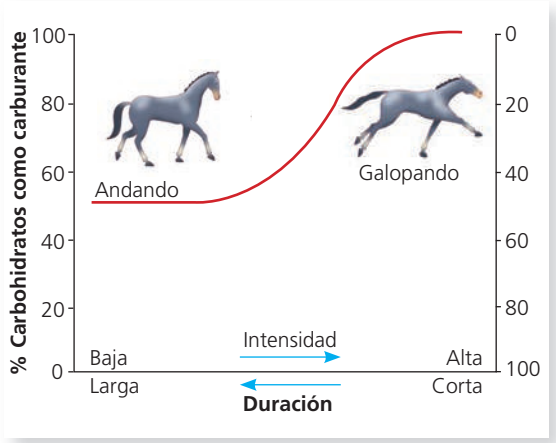


Figura 78.4 Relación entre el porcentaje de utilización de carbohidratos o lípidos, dependiendo de la duración o la intensidad del trabajo realizado.

sofisticado sistema de hormonas que controlan la cantidad de glucosa liberada al torrente circulatorio, para que esta se mantenga a un nivel constante (glucemia).

El glucógeno almacenado en los músculos solo es utilizado cuando se necesita glucosa para la contracción muscular. La capacidad de un animal para llevar a cabo trabajos prolongados está relacionada con la capacidad de almacenamiento de glucógeno en el músculo. En caballos entrenados, se han encontrado valores de glucógeno muscular de 600-650 mmol/kg de materia seca. Se ha comprobado experimentalmente en caballos trotones, que el ritmo máximo de utilización de glucógeno en la carrera es de aproximadamente 12 mmol/kg/min, y se presume que estos valores pueden ser superiores en el caballo pura sangre inglés (PSI) durante la carrera. Por otra parte, el ritmo de resíntesis de glucógeno muscular es del orden de 0,2 mmol/kg/min, lo que representa menos del 2 % del ritmo de depleción.

Los lípidos corporales son otra de las fuentes de energía para el organismo. Los lípidos se almacenan en forma de triglicéridos. Los triglicéridos están formados por una molécula de glicerol a la que se unen tres moléculas de ácidos grasos. Las moléculas de triglicéridos se almacenan en todas las células del organismo, incluidas las células musculares. No obstante, existen en el organismo células especializadas en almacenar triglicéridos, como son los adipositos.

Cuando se necesita energía en el organismo, la molécula de triglicéridos se rompe, quedando libres los ácidos grasos en el torrente circulatorio para ser trasportados al músculo y allí ser utilizados para la obtención de energía.

ADAPTACIÓN DE LA FUENTE DE ENERGÍA AL TIPO DE TRABAJO QUE SE REALIZA

Cuando un caballo trabaja, puede usar más de una fuente de energía al mismo tiempo. La cantidad relativa de las diferentes fuentes de energía para resíntesis de ATP depende de factores como la intensidad del ejercicio, su duración y el estado de forma del caballo (figura 78.4).

1) **Reposo.** Bajo condiciones de reposo, alrededor de 2/3 del sustrato energético es contribuido por las grasas y el otro tercio restante, por los carbohidratos. En estas condiciones, el único sistema energético que opera es el sistema aerobio, ya que bajo esas condiciones, el sistema de transporte del oxígeno es capaz de suministrar a cada célula suficiente oxígeno para suplir los requerimientos de ATP.
2) **Ejercicio.** Tanto los sistemas anaerobios como los aerobios contribuyen a la formación de ATP. No obstante, la relativa participación de cada uno de ellos depende del tipo de ejercicio que se realice:
   a) *Ejercicio de corta duración.* En este tipo de ejercicio, el principal sustrato energético son los carbohidratos y, en menor proporción, las grasas. El sistema metabólico predominante es el anaerobio. Como consecuencia, el ATP debe suministrarse vía sistema lactácido y, en menor proporción, el sistema aerobio.
   b) *Ejercicios prolongados.* Para este tipo de ejercicios, los substratos energéticos empleados son los carbohidratos y las grasas. En un ejercicio prolongado (dos horas, por ejemplo), el principal sustrato energético al comienzo del ejercicio es el glucógeno, mientras que, al final, son las grasas. El cambio de sustrato energético se hace de forma gradual, al mismo tiempo que los depósitos de glucógeno del hígado y músculos se vacían.

A medida que el ejercicio se hace más intenso, aumenta el porcentaje de glucosa utilizado y disminuye el de ácidos grasos, hasta que llega un nivel de intensidad de trabajo en que solo se utiliza glucosa. Este cambio de sustrato energético de los ácidos grasos a la glucosa se hace gradualmente; se produce porque las células musculares de contracción rápida no pueden obtener energía de los ácidos grasos y porque la glucosa, como ya hemos indicado anteriormente, es de uso más eficiente con menores disponibilidades de oxígeno. Por el contrario, en velocidades lentas como el paso y el

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

trote, el principal sustrato energético utilizado son los ácidos grasos. La proporción de ácidos grasos utilizados a una velocidad dada es mayor en caballos con mejor estado de forma. Uno de los efectos del entrenamiento aerobio es aumentar la cantidad de enzimas responsables del desdoblamiento de los ácidos grasos. La ventaja de esto es que permite ahorrar glucógeno durante el ejercicio (efecto ahorrador de glucosa), lo que es muy importante cuando se consideran las causas de la fatiga.

La capacidad de producir energía por el metabolismo aerobio depende de la cantidad de oxígeno que puede ser usado por la mitocondria, que es la cámara de combustión de las células, y esto depende de que se haya liberado suficiente oxígeno a las células musculares. Como el oxígeno proviene del aire que el caballo respira, los factores que pueden influenciar este aporte se pueden resumir en:

1. Ventilación pulmonar.
2. Paso del oxígeno de los pulmones a la sangre.
3. Capacidad de transporte de oxígeno por la sangre
4. Paso de oxígeno de la sangre al músculo.

La cantidad de oxígeno usada por el organismo se denomina consumo de oxígeno. Se mide como el número de mililitros consumidos por kilogramo de peso por minuto. El consumo de oxígeno se expresa como $V0_2$, y la cantidad máxima que puede ser utilizada se denomina $V0_2$ máx.

El $V0_2$ máx. está determinado genéticamente, así como por el entrenamiento. Se ha observado valores menores en yeguas, que en machos no castrados. Cuando un caballo realiza un ejercicio, la cantidad de oxígeno consumida aumenta proporcionalmente a la velocidad del trabajo realizado, hasta alcanzar un nivel por encima del cual no hay aumento ($V0_2$ máx.).

Karlsen C. G. y Madaljak (1969) demostraron en un grupo de caballos que, desde una velocidad de 40 Km/h, el empleo de oxígeno no se incrementa al incrementarse la velocidad. Consideraron que en ese grupo de caballos el $V0_2$ máx. era de 64,2 1 de 0_2/min.

Para un grupo de caballos trotones, se han dado valores entre 40 y 60 1 de oxígeno por minuto.

INTERACCIÓN DE LOS SISTEMAS AEROBIO Y ANAEROBIO DURANTE EL EJERCICIO

Existen actividades físicas que no pueden encuadrarse claramente en una de las dos categorías expuestas anteriormente, sino que requieren

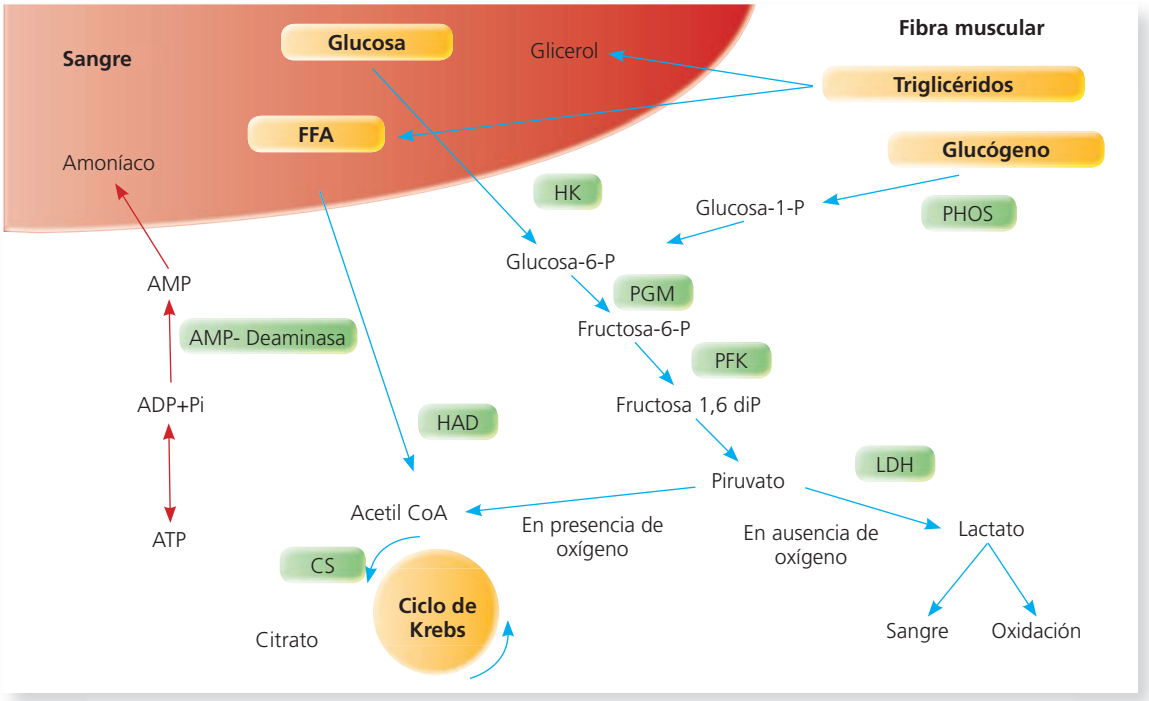


Figura 78.5 Esquema que representa la integración de las vías del metabolismo del glucógeno y de los ácidos grasos en el proceso de obtención de energía en el músculo, con la indicación de las enzimas que participan en el mismo (FFA: ácidos grasos libres; HK: hexokinasa; PHOS: glucógeno fosforilasa; PGM: fosfoglucomutasa; PFK: fosfofructoquinasa; HAD: 3-OH-acil coenzima A deshidrogenasa; CS: citrato sintasa; LDH: lactato deshidrogenasa).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

una mezcla de metabolismo anaerobio y aerobio. Tomemos por ejemplo la carrera de los 2.500 y 3.000 metros en el caballo. En estos tipos de carrera, el metabolismo anaerobio suministra la mayor proporción de ATP tanto al principio como al final, durante el *sprint* de la carrera, mientras que el sistema aerobio predomina durante el resto, o periodo estacionario de la misma.

En el caballo, los procesos glucolíticos no alcanzan el máximo hasta los 30 segundos. El metabolismo aerobio es un proceso más lento y no entra en un máximo de producción hasta los 60 segundos. El balance entre las vías aerobias y anaerobias está de acuerdo con el tiempo y la potencia de ejecución de la prueba, con las disponibilidades de oxígeno por la célula y con las disponibilidades de enzimas mitocondriales.

En reposo, y en ejercicio de baja intensidad como el paso y el trote, está implicada principalmente la vía aerobia. Durante este tipo de ejercicio, la concentración celular de ATP estará alta y la de ADP, baja. Al incrementarse la velocidad, se empieza a acumular ADP en la célula, con lo que se estimula la participación cada vez más de las vías anaerobias sobre las aerobias, para satisfacer las mayores demandas de ATP. Como resultado, a medida que el caballo corre más rápido, aumenta el porcentaje de energía que proviene de la producción de lactato y la acumulación de lactato en músculo aumenta. El ácido láctico difunde del músculo a la sangre y de esta al hígado mediante un proceso de difusión, por lo que cuando se supera la capacidad que tiene el hígado de eliminar lactato. Este proceso se enlentece y el ácido láctico empieza a acumularse cada vez más, primero en sangre y luego en el músculo, hasta que se alcanzan niveles incompatibles con el ejercicio y este se detiene o se enlentece, dependiendo de los niveles alcanzados. Esta es la razón por la que se aumentan los niveles de lactato en sangre cuando el caballo corre más deprisa.

Por último, en los ejercicios que requieran una gran velocidad, como son las carreras entre los 400 y los 800 metros que realizan los caballos "Cuartos de Milla", el sistema de energía que predomina es el sistema ATP-PC o sistema fosfágeno, y en menor medida el sistema anaerobio, dependiendo del tiempo empleado en la carrera.

RECUPERACIÓN DEL EJERCICIO

El débito de oxígeno

Todos sabemos que durante el periodo de recuperación del ejercicio las demandas de oxígeno son considerablemente menores que cuando se está realizando esa actividad. Sin embargo, nuestro consumo de oxígeno continúa a un nivel relativamente alto durante un cierto tiempo, dependiendo de la intensidad con la que se ha realizado el ejercicio, hasta que las demandas de oxígeno se satisfacen.

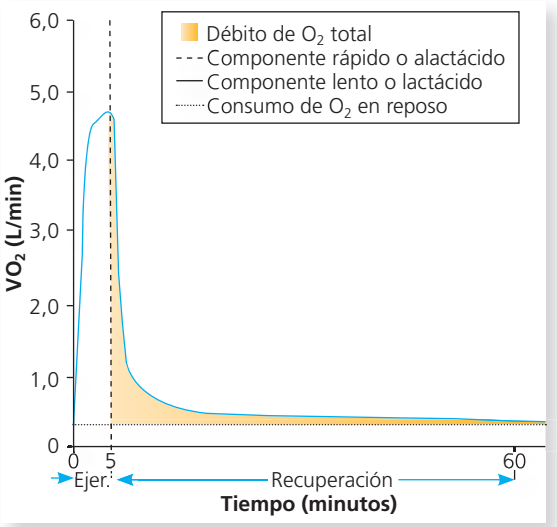


Figura 78.6 Representación gráfica del débito de O_2, según el tiempo de recuperación tras un ejercicio.

La cantidad de 0_2 consumida ($V0_2$) durante la recuperación se denomina débito de oxígeno (figura 78.6). Este oxígeno se usa principalmente para devolver al organismo a las condiciones previas al ejercicio, lo que incluye la restauración de los depósitos de energía del músculo y la retirada del ácido láctico acumulado durante el mismo.

Durante los primeros 2 o 3 minutos de la recuperación, el consumo de oxígeno disminuye rápidamente y, a continuación, se enlentece hasta llegar a un estado constante. El periodo inicial de rápido consumo de oxígeno se ha denominado **componente alactácido del débito de oxígeno**, mientras que el segundo componente, más lento, se ha denominado **componente lactácido**. El componente lactácido se ha denominado así porque se pensó que, durante este tiempo, el consumo de oxígeno era cuantitativamente usado en la retirada del ácido láctico acumulado en la sangre y en los músculos durante el ejercicio.

Retirada del ácido láctico de la sangre y del músculo

Como ya sabemos sobradamente, cuando se acumula ácido láctico en la sangre y el músculo, por un aumento en la actividad metabólica, se produce la fatiga muscular. Por lo tanto, una total recuperación muscular no tiene lugar hasta

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

que se produce la total retirada del ácido láctico. En general, se dice que en un ejercicio máximo se requiere al menos 25 minutos de recuperación para la retirada de la mitad del ácido láctico acumulado, y 1 hora y 15 minutos para la retirada del 95 %. Cuando se realiza un ejercicio submáximo, donde la acumulación de ácido láctico no es tan grande, se requiere menos tiempo para la retirada total del ácido láctico acumulado. El periodo de recuperación puede efectuarse en estados de reposo absoluto (inactividad), como en el caso anteriormente estudiado, o en estados de actividad ligera.

El lactato producido durante el ejercicio difunde del músculo a la sangre, y de esta al hígado mediante un proceso de difusión, por lo que cuando se supera la capacidad que tiene el hígado de eliminar lactato, este proceso se enlentece y el ácido láctico empieza a acumularse cada vez más, primero en sangre y luego en el músculo, hasta que se alcanzan niveles incompatibles con el ejercicio y este se detiene o se enlentece, dependiendo de los niveles alcanzados. Esta es la razón por la que se aumentan los niveles de lactato en sangre cuando el caballo corre más deprisa (figura 78.7).

Se ha estudiado la retirada de ácido láctico en tres tipos diferentes de actividad durante el periodo de recuperación: 1) reposo; 2) ejercicio ligero continuado y 3) ejercicio ligero intermitente.

Se observó un aumento sustancial del ritmo de retirada de ácido láctico en los periodos de ejercicio, en comparación con el reposo. También se observa que el ritmo de retirada del ácido láctico es más rápido con el ejercicio continuado, que con el intermitente.

En presencia de O_2, el ácido láctico es convertido primero en ácido pirúvico, y luego en CO_2 y H_2O en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones, respectivamente.

El empleo de ácido láctico como carburante metabólico se da para la mayor parte del ácido láctico retirado durante el periodo de recuperación.

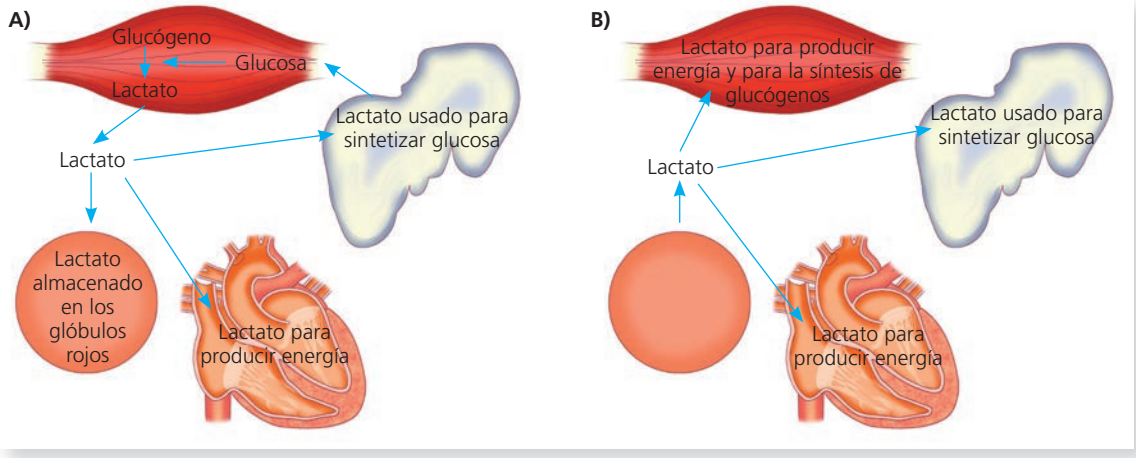
La mayor parte de los procesos de oxidación del ácido láctico tienen lugar en las fibras de contracción lenta (ST), más que en las de contracción rápida (FT). Esta es la razón del porqué la retirada del ácido láctico durante la recuperación es más rápida cuando se realiza un ejercicio ligero.

CONTROL DE LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

La producción de energía no es un hecho aislado. El aumento de los requerimientos energéticos por el músculo necesita el aporte adecuado de carburante y de oxígeno, y la retirada de todos los metabolitos procedentes del metabolismo muscular. La integración de todo este sistema se hace gracias a la acción nerviosa y hormonal.

El sistema nervioso autónomo es el encargado de controlar la generación y aporte de energía. Está dividido en dos secciones. Una sección se denomina sistema parasimpático y actúa en la generación y conservación de depósitos de energía y, por lo tanto, opera principalmente cuando el caballo está en reposo. La otra sección se denomina sistema simpático y se activa en los momentos de estrés.

Cuando se estimula una fibra simpática, de su terminación nerviosa se libera noradrenalina o noradrenalina. Esta sustancia actúa en los diversos órganos, como las pequeñas vías respiratorias del pulmón, las glándulas sudoríparas de la piel, el



Figuras 78.7 Representación de los mecanismos de producción y eliminación del lactato durante el ejercicio **(A)** y en la recuperación **(B).**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

corazón y el bazo, produciendo la respuesta necesaria a la situación estresante. En los órganos antes mencionados, se produce dilatación de las vías respiratorias (para permitir mayor intercambio de oxígeno), inicio de la sudoración (para el control de la temperatura corporal), aumento de la frecuencia cardíaca (para aumentar el aporte sanguíneo a los músculos) y la contracción del bazo (para aumentar el número de eritrocitos a la circulación que permita mayor capacidad de transporte de oxígeno).

El sistema simpático también tiene fibras que inervan a las glándulas adrenales. Estas liberan adrenalina al torrente circulatorio, provocando el desdoblamiento del glucógeno hepático y muscular en glucosa, y la liberación de ácidos grasos de los adipocitos. El aumento de la concentración de adrenalina en sangre y, por tanto, de los efectos que produce está muy relacionado con la intensidad del ejercicio. Por ejemplo, durante los *raids*, prácticamente no hay liberación de adrenalina, mientras que en las carreras de hipódromo o en el salto, los niveles de adrenalina en sangre aumentan hasta diez veces.

Además de la adrenalina, hay otras dos hormonas que tienen un papel importante en el metabolismo energético, como son la insulina y el glucagón, producidas por el páncreas endocrino. El glucagón se libera cuando los niveles de glucosa están muy bajos, como por ejemplo por la realización del ejercicio, mientras que la insulina es la encargada de regular los niveles de glucosa en sangre, en condiciones de reposo, ya que favorece el paso de glucosa de la sangre a las células hepáticas y musculares.

Existe otra hormona producida por las glándulas adrenales, el cortisol. El cortisol actúa aumentando la movilización de los depósitos grasos y en circunstancias extremas, provocando el desdoblamiento de las proteínas musculares hasta glucosa y que esta pueda ser metabolizada en el hígado.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayly, W.M. "The energetic basis of exercise". En: *Equine Sports Medicine.* 1989. Lea & Febiger. Philadelphia.
- Fox. E.L. y Mathews D.K. *The physiological basis of physical education and athletics*. 1981. Saunders College Publishing.
- Hodgson, D.R. "Energy considerations during exercise". En: *The veterinary clinic of North America. Equine practice*. 1985. W.B. Saunders Company.
- José-Cunilleras, E.; Hinchcliff, K.W.; Sams, R.A.; Devor, S.T. y Linderman, J.K. "Glycemic index of a meal fed before exercise alters substrate use and glucose flux in exercising horses". *J. Appl. Physiol*. 2002; 92: 117-128.
- Lindholm, A.; Bjerneld, H. y Saltin, B. "Glycogen depletion pattern in muscle fibres of trotting horses". *Acta Physiol. Scand*. 1974; 90: 474-484.
- McMiken, D.F. "An energetic basic of equine performance". *Equine Vet. J.* 1983; 15(2): 123-133.
- Pagan, J.D.; Geor, R.J.; Harris, P.A., *et. al.* "Effects of fat supplementation on glucose kinetics and substrate oxidation during low intensity exercise". *Equine Vet. J*. 2002; 34 (sup): 33-38.
- Pöso A.R.; Hyyppä, S. y Geor, R.J. "Metabolic responses to exercise and training". En: *Equine Sport Medicine and Surgery*. 1ª ed., 2004. Hinchcliff, K.W.; Kaneps, A.J. y Geor, R.J. (editores). Saunder Elsevier.
- Rose, R.J. "Energy utilization during exercise and effect of training on equine skeletal muscle". *Procc. of Am. Ass of Equine Pract.* 1984; 29: 337-382.
- Snow, D.H. y Vogel, C.J. "Understanding energy and its relationship to performance". En: *Equine Fitness. The care and training of the athletic horse*. 1987. David & Charles. Newton Abbot. London.
- Valberg, 5. "Glycogen depletion patterns in the muscle of standardbred trotters after exercise of varying intensities and durations". *Equine Vet. J.* 1986; 18 (6), 479-484.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 79

Respuestas hematológicas, cardiovasculares y respiratorias al ejercicio

Pablo Ignacio Trigo

Contenidos:

- **Respuesta y adaptación.**
- **Respuestas hematológicas al ejercicio: serie roja, serie blanca.**
- **Adaptación hematológica.**
- **Respuestas cardiovasculares al ejercicio: frecuencia cardíaca, retorno venoso, inotropismo, recuperación del gasto cardíaco, actividad cardiovascular durante el ejercicio prolongado, índices de funcionalidad cardíaca y adaptación cardiovascular.**
- **Respuestas respiratorias al ejercicio: respuesta ventilatoria, acoplamiento ventilación locomoción y transporte de gases en ejercicio.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

RESPUESTA Y ADAPTACIÓN FÍSICA

El ejercicio físico induce respuestas y adaptaciones que afectan fundamentalmente a los sistemas y aparatos relacionados con la locomoción (sistema óseo, sistema muscular y sistema nervioso), el metabolismo aerobio (aparato respiratorio, sistema cardiovascular, sangre y sistema muscular) y metabolismo anaerobio (sistema muscular). Otros, como el sistema endócrino y la piel, toman vital importancia en ejercicios de resistencia, y prácticamente todos los órganos y tejidos sufren modificaciones sustanciales durante algún tipo de actividad física.

Las respuestas al ejercicio comprenden cambios súbitos e instantáneos a nivel celular, tisular y orgánico en réplica a estímulos originados por el ejercicio físico. Prácticamente todas las células del organismo tienen capacidad de producir una respuesta, que puede ir desde una contracción, incremento en la producción energética, deformación celular, secreción o apoptosis celular.

En contrapartida, las adaptaciones al ejercicio físico comprenden cambios en respuesta a estímulos originados por el ejercicio físico, o bien por su respuesta. El mecanismo incluye interacción con el material nuclear, transcripción, traducción y modificaciones postraducción para formar proteínas que modificarán la capacidad de respuesta futura de la célula.

Este capítulo describe las respuestas respiratorias, cardiovasculares y hematológicas durante el ejercicio. Dichos mecanismos se encuentran excepcionalmente magnificados en el equino, para suplir las elevadísimas demandas de oxígeno del musculo estriado esquelético durante el ejercicio. Haremos especial hincapié en el caballo, por ser la especie atlética por excelencia en medicina veterinaria, además de la más estudiada.

RESPUESTAS HEMATOLÓGICAS AL EJERCICIO

Serie roja

Uno de los acontecimientos más notables que ocurren en el caballo y perro atleta durante el ejercicio físico es el incremento de la capacidad de transporte de oxígeno. Esta respuesta, que produce un aumento del total de glóbulos rojos circulantes, es prácticamente nula en el atleta humano, el cual encuentra su mayor limitante al consumo máximo de oxígeno en el transporte del mismo. Si el hombre incrementa su concentración de hemoglobina en sangre, aumenta su capacidad de producción de energía aerobia y su rendimiento en deportes de fondo. Esto es muy diferente en caballos, donde el incremento, excluyendo condiciones patológicas, del transporte de oxígeno no constituye una limitación en su utilización.

El bazo es el principal reservorio de hematíes en perro, gato y caballo, siendo en este último muy superior. El peso medio del bazo es mayor en caballos que en otras especies, y aun mayor en purasangre de carrera. Esta capacidad esplénica para almacenar hematíes es superior en yeguas y en razas equinas de sangre caliente. Esta sangre duplica el hematocrito de la circulante, por lo que los equinos pueden incrementar en hasta un 60 % sobre los valores de hematocrito en reposo. La esplenocontracción se produce inicialmente por estimulación simpática directa al músculo liso capsular del bazo ante cualquier situación de alarma. Este fenómeno ocurre, generalmente, al igual que la respuesta cardíaca, en forma anticipada por aferencias límbicas, y se manifiesta por la elevación en forma inmediata del hematocrito, razón por la cual debemos ser sumamente cuidadosos al tomar una muestra para hematología en cuanto al horario de muestreo, relación con la alimentación, entorno y trato del animal. Pocos segundos más tarde, la respuesta neurohormonal se acopla por el efecto de la liberación de adrenalina y noradrenalina por la médula adrenal, que se mantiene durante todo el ejercicio en relación a su intensidad, independientemente de su duración. Una vez acabado el ejercicio, el hematocrito requiere entre 30 minutos a dos horas para retornar a valores basales.

Otros factores que contribuyen al incremento del hematocrito son la disminución del volumen plasmático, por desplazamiento del fluido desde el lecho vascular al tisular, por incremento de presión y pérdidas sudorales; y el reclutamiento de eritrocitos desde otros sitios de reserva como sangre venosa periférica, hígado, intestinos y pulmones.

Valores muy altos de hematocritos pueden ser contraproducentes por el incremento de la viscosidad de la sangre, produciendo alteraciones en la dinámica del flujo sanguíneo con reducción en la perfusión capilar, aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos e intolerancia al ejercicio. Los caballos poseen las viscosidades más bajas medidas en reposo entre los animales domésticos.

Serie blanca

Durante el ejercicio físico se presentan dos mecanismos que alteran la serie blanca de forma desigual. Podemos distinguir una respuesta a ejercicios

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

de alta intensidad y respuesta a ejercicios de resistencia, si bien ambas respuestas actúan en todo tipo de ejercicio.

Ejercicios intensos

La acción de las catecolaminas sobre el sistema cardiovascular incrementa el gasto cardíaco, aumenta la presión arterial y produce una redistribución circulatoria y esplenocontracción. Estos cambios circulatorios producen la movilización de los leucocitos detenidos en el lecho vascular hacia los vasos mayores y la movilización de linfocitos del bazo. Se presenta como una leucocitosis con células maduras, donde además de los neutrófilos maduros aumenta el número de linfocitos. Los neutrófilos son maduros, ya que provienen del compartimento periférico. Se distingue fácilmente de un proceso patológico por tratarse de una neutrofilia con un recuento linfocitario alto y sin desviación a la izquierda. El cociente neutrófilos/linfocitos resulta de interés para evaluar la intensidad de la respuesta al ejercicio. La liberación de catecolaminas produce una disminución en el cociente, al ser más importante la liberación de linfocitos a la circulación que el incremento en número de neutrófilos. Esta repuesta suele presentarse en forma anticipada al ejercicio físico y es más manifiesta en animales jóvenes. Se presenta en cualquier situación de alarma y es característica en ejercicios de alta intensidad y corta duración.

Ejercicios prolongados

Por otro lado, el estrés inducido por el ejercicio representa una situación similar a la infusión de ACTH o glucocorticoides exógenos, y manifiesta los efectos celulares de estos sobre el sistema inmune. Puede observarse una neutrofilia madura, puesto que muchos neutrófilos provienen de los márgenes de los vasos sanguíneos. Generalmente se acompaña de linfopenia, eosinopenia y monoocitopenia por supresión medular. La eosinopenia durante y después del ejercicio ha sido relacionada con la migración de estas células a sitios de reserva como mucosa gástrica, pulmones o tejido linfático. Dos mecanismos contribuyen a la aparición de la neutrofilia. Inicialmente se produce un aumento por incremento de la liberación desde la médula ósea y, seguidamente, la disminución de la migración de neutrófilos hacia los tejidos permite su liberación del compartimento periférico. Ejercicios de duración prolongada incrementan el cociente neutrófilos/linfocitos al disminuir el total de linfocitos circulantes. La modificación del leucograma por el ejercicio requiere de dos a cuatro horas para resultar evidente, fundamentalmente la leucopenia por inhibición de la médula ósea, ya que el incremento de neutrófilos es algo más precoz. Inicialmente, y previa al ejercicio, la respuesta es de tipo catecolamínica y gradualmente se va solapando la respuesta corticoidea.

La serie blanca no mostró diferentes respuestas en las hembras, como se presenta en la serie roja, ni tampoco se reportaron modificaciones adaptativas o en respuesta al entrenamiento.

ADAPTACIÓN HEMATOLÓGICA

Se producen básicamente dos adaptaciones en la sangre: expansión del volumen plasmático e incremento de la concentración de hemoglobina.

Si bien el mecanismo por el que se produce la expansión del volumen plasmático es todavía incierto, se debe parcialmente a la expansión del volumen extracelular, que es debido fundamentalmente a una mayor producción de aldosterona por activación del sistema renina angiotensina aldosterona. El aumento en la síntesis de albúmina hepática y la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores centrales, alterando la resistencia pre y pos capilar, afectan directamente al volumen plasmático. También se ha mencionado en atletas humanos y ratas la contribución de la actividad de la urodilatina, con mayor retención de fluidos en plasma y tejidos. La expansión plasmática es una adaptación sumamente temprana, que se desarrolla también como adaptación climática a condiciones cálidas y húmedas. Se incrementa a la semana de trabajo y se completa en dos a tres semanas.

Se ha observado una clara correlación entre el nivel de entrenamiento y el hematocrito en hombre y caballo. El principal factor involucrado en la producción de glóbulos rojos es la eritropoyetina, al reducirse la tensión de oxígeno en riñón e hígado. El incremento en la concentración de glóbulos rojos debida al entrenamiento se produce alrededor de las dos o tres semanas, y es completo a los 35 días de trabajo o exposición a altura u otro tipo de hipoxia.

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES AL EJERCICIO

Un caballo de carreras de velocidad puede incrementar cuarenta veces su consumo de oxígeno basal. Cubrir estos requerimientos de transporte de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 79.1 Comparación de la respuesta cardiovascular en ejercicio y reposo para un caballo de 450 kg.

		Reposo	Ejercicio máximo	Incremento (%)
Frecuencia cardíaca	lpm	40	240	6x
Descarga sistólica	l	1	1,3	1,3x
Gasto cardíaco	l/m	40	312	7,8x
Presión arterial sistólica	mmHg	120	220	1,8x
Presión arterial diastólica	mmHg	80	110	1,3x
Hematocrito	%	40	60	1,5x
Consumo de oxígeno	l/min	3	120	40x

oxígeno adicionales que requieren sus músculos en ejercicio exige una respuesta coordinada del corazón, vasos de resistencia y de capacitancia. Las necesidades son satisfechas en el caballo básicamente por el incremento del gasto cardíaco, la redistribución sanguínea (el saldo neto de la redistribución es negativo), el incremento en extracción de oxígeno de la sangre arterial y el incremento en el hematocrito por esplenocontracción.

Frecuencia cardíaca

El incremento en el gasto cardíaco puede obtenerse aumentando frecuencia cardíaca y/o volumen de eyección. Niveles apropiados de gasto cardíaco se alcanzan mediante la elevación de la frecuencia cardíaca hasta 8 veces por encima de su nivel en reposo (de 30 hasta 240 latidos por minuto), con mantenimiento del volumen de eyección. En galgos, el incremento es menor, desde 90 latidos por minuto hasta frecuencias máximas de 300 latidos por minuto; sin embargo, el peso relativo del corazón es mayor: 12 g/kg galgo, 9 g/kg caballo purasangre y 4 g/kg atleta humano. A pesar de estar comprometido el tiempo de llenado diastólico por el aumento de la frecuencia cardíaca, el volumen de eyección no disminuye ni en caballos, ni en galgos ni en humanos, gracias al incremento en la contractilidad, manteniendo muy bajo el volumen de fin de sístole. Los volúmenes de fin de sístole más bajos que pueden registrarse en un animal sano son a máxima intensidad de ejercicio.

La relación entre la frecuencia cardíaca y la velocidad es lineal en equinos, dentro de unos márgenes concretos, variando con el estado atlético y con enfermedades cardiovasculares y respiratorias. El incremento comienza generalmente antes del inicio del ejercicio. Las aferencias límbicas y corticales son las mayores responsables de inhibición anticipada del sistema nervioso parasimpático y estimulación del sistema nervioso simpático en todas las especies estudiadas. La inhibición parasimpática tiene una acción cronotrópica rápida y limitada, ya que no permite alcanzar frecuencias superiores a 100-120 latidos por minuto en caballos o 160 en galgos. La estimulación simpática es ligeramente más lenta y tiene un efecto cronotrópico, dromotrópico e inotrópico positivo.

Una vez comenzado el movimiento, el sistema nervioso autónomo recibe aferencias sensoriales. Propiorreceptores informan sobre el movimiento articular y la deformación mecánica que experimentan los músculos durante la contracción, incluso aunque el movimiento se desarrolle de forma completamente pasiva. Quimiorreceptores en los músculos esqueléticos informan sobre los cambios fundamentalmente de la caída en la tensión de oxígeno. Barorreceptores localizados en el arco aórtico y en las carótidas detectan los cambios de la presión arterial y facilitan el acoplamiento correcto entre la regulación cardíaca y los acontecimientos vasculares concomitantes. Durante el ejercicio, el umbral de los barorreceptores se incrementa sustancialmente, permitiendo una regulación a niveles más elevados. Las señales procedentes de los mecanorreceptores, quimiorreceptores y barorreceptores van a perpetuar la repuesta iniciada por mecanismos centrales.

Como consecuencia de la activación simpática, se produce un incremento en la síntesis y liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal, con un incremento drástico de las catecolaminas circulantes, contribuyendo a mantener la respuesta simpática central. Esta respuesta es algo más tardía en comparación a la inhibición del vago o la estimulación del tronco vago simpático, pero también algo más persistente una vez eliminado el estímulo, ya que la vida media plasmática de la noradrenalina es de dos minutos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Retorno venoso

El aumento del retorno venoso es fundamental para mantener el gasto cardíaco. El volumen minuto en un caballo en ejercicio máximo supera los 200 litros de sangre, por lo que la misma cantidad debe retornar al corazón para mantener el sistema en equilibrio. Existen tres mecanismos que permiten lograr esto: aumento del bombeo, redistribución sanguínea y aspiración torácica. El aumento del bombeo lo producen, por un lado, los músculos que ejercen presión intermitente sobre vasos venosos, facilitando que la sangre sea desplazada hacia el corazón con la ayuda de sus válvulas. Los equinos poseen un tejido conectivo esponjoso entre el corion de la suela y la tercera falange, denominado almohadilla digital. La misma funciona como una bomba que impulsa la sangre al corazón, por la acción de la expansión y contracción del casco por el apoyo con el suelo. La vasoconstricción generalizada producida por los efectos simpáticos y catecolaminas sobre el sistema vascular produce una reducción sustancial del volumen del sistema circulatorio, favoreciendo el retorno. Simultáneamente, el sistema circulatorio recibe una expansión por el aumento de perfusión muscular, pulmonar y cardíaca, por lo que el saldo neto de la redistribución sanguínea es negativo. La aspiración torácica se refiere a la gran colaboración que recibe la presión en aurícula derecha y grandes venas de la presión intrapleural. Durante la inspiración se produce la expansión torácica y la contracción del diafragma, negativizando la presión intrapleural y expandiendo los pulmones y también las porciones del sistema circulatorio que están sujetas a bajas presiones, aumentando el gradiente de retorno venoso. En cuadrúpedos en ejercicio, el aparato locomotor presenta puntos de anclaje en la caja torácica, de tal forma que durante el galope la extensión de los miembros anteriores expande el tórax, y en el apoyo este se contrae. El caballo encontró solución a esto gracias a la sincronización de la ventilación y la locomoción en una proporción 1 a 1, por lo cual la presión intrapleural alcanza valores muy negativos en equinos y, de esta forma, una aspiración torácica notable. La dependencia del retorno venoso con la locomoción es tan determinante en equinos que la curva de presión venosa durante ejercicio refleja la actividad locomotora y no la cardíaca. Caballos realizando ejercicios de natación a altas intensidades reducen el volumen de eyección en un 25 %, en parte por la reducción en la precarga debido a la reducción en el retorno venoso, y en parte por el incremento en la poscarga por el incremento en la presión arterial. Las mayores presiones arteriales en equinos fueron registradas en ejercicios de natación forzada. La presión arterial se incrementa en equinos de forma proporcional a la intensidad de trabajo, aunque solo ante cargas considerables de ejercicio.

Inotropismo

El volumen de eyección en equinos se incrementa desde 2 ml/kg en reposo, hasta 2,4 ml/kg. En galgos, algunos autores consideran que no sufre cambios. Comienza a incrementarse al superar el 40 % del $VO_{máx.}$, y el aumento es lineal hasta alcanzar el máximo consumo de oxígeno, donde la frecuencia es alrededor del 80 % de la frecuencia cardíaca máxima. El volumen de eyección sufre efectos directos de la estimulación simpática directa y de las catecolaminas circulantes. El mecanismo de Frank Starling en equinos durante ejercicio físico desempeña un papel secundario. El incremento en el volumen de eyección depende del incremento en la contractilidad, manifiesto en la reducción del volumen de fin de sístole. La precarga se reduce durante todo el ejercicio por reducción temporal de la diástole, por lo que la ley de Starling podría jugar un rol limitado. Sin embargo, pequeños ajustes latido a latido y desbalances izquierdo-derecho serían compaginados automáticamente por medio de este mecanismo.

Recuperación del gasto cardíaco

Durante fase de la recuperación, los estímulos simpáticos e inhibición parasimpática se interrumpen por la finalización del ejercicio, de forma paralela a la disminución del consumo de oxígeno y, de este modo, la frecuencia cardíaca cae rápidamente. Las catecolaminas de la médula adrenal toman algunos minutos en ser removidos, impidiendo el descenso de la frecuencia de forma inmediata. El retorno es mayor que el gasto, aumentando la precarga. El incremento en la contractilidad, mediado por el mecanismo intrínseco heterométrico o de Frank Starling, compensa rápidamente este déficit. También contribuye el reflejo de Bainbridge. A partir de aquí, dos estímulos actúan sobre el sistema nervioso autónomo para impedir el descenso de la frecuencia cardíaca. La temperatura afecta directamente a la acción del nodo SA, incrementando la frecuencia de las despolarizaciones espontáneas, y los quimiorreceptores informan sobre la tensión de oxígeno, por lo que la recuperación cardiovascular se ve influenciada de forma directa por la deuda de oxígeno. Los sustratos utilizados durante el metabolismo anaerobio deben ser resintetizados,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

reutilizados u oxidados, utilizando para esto energía procedente de vías aerobias, razón por la cual el consumo de oxígeno después del ejercicio se mantiene sobre valores de reposo. A esto se denomina deuda de oxígeno.

Ejercicios anaerobios máximos generan deudas de oxígeno de hasta 150 litros en caballos, aproximadamente tres veces más que atletas humanos de élite. Durante la reposición de la deuda, la tensión de oxígeno permanece baja y el estímulo de los quimiorreceptores continúa, requiriendo elevaciones durante un tiempo prolongado de la frecuencia cardíaca para recuperar esta deuda. Adicionalmente, si el animal no permanece quieto, los propiorreceptores informan sobre el movimiento, incluso pasivo, por lo que la frecuencia baja más rápidamente con el animal quieto que durante recuperación activa.

La regresión de la frecuencia cardíaca después del ejercicio hasta valores preestablecidos es utilizada por veterinarios para permitir la permanencia de los animales o descalificarlos durante las pruebas de resistencia, por presentar utilidad para el pronóstico de enfermedades del ejercicio. También es utilizada para evaluar la recuperación en entrenamientos según intervalos (figura 79.1).

Actividad cardiovascular durante el ejercicio prolongado

Durante ejercicios de resistencia, especialmente en condiciones cálidas y húmedas, se ponen en juego dos mecanismos con implicación directa sobre la actividad cardiovascular. Para poder disipar el calor producido durante la contracción muscular, gran parte de la volemia se dirige hacia la piel, haciendo mucho más extenso el lecho circulatorio a ser perfundido. Adicionalmente, la pérdida progresiva de agua y electrolitos a través de la sudoración disminuye la volemia y, consecuentemente, los volúmenes de llenado ventriculares. En esta situación de reducción del volumen sanguíneo y ampliación del volumen del sistema circulatorio, el corazón pone en marcha una serie de respuestas que, combinadas con la respuesta vasomotora, contrarrestan la caída de la presión arterial y permiten la correcta perfusión del músculo durante ejercicios prolongados.

Aunque la presión durante el ejercicio raramente desciende por debajo de valores de reposo, se produce el estímulo de los barorreceptores gracias a que el ejercicio incrementa notablemente el umbral de los barorreceptores en forma proporcional a la intensidad del esfuerzo. Se produce entonces una

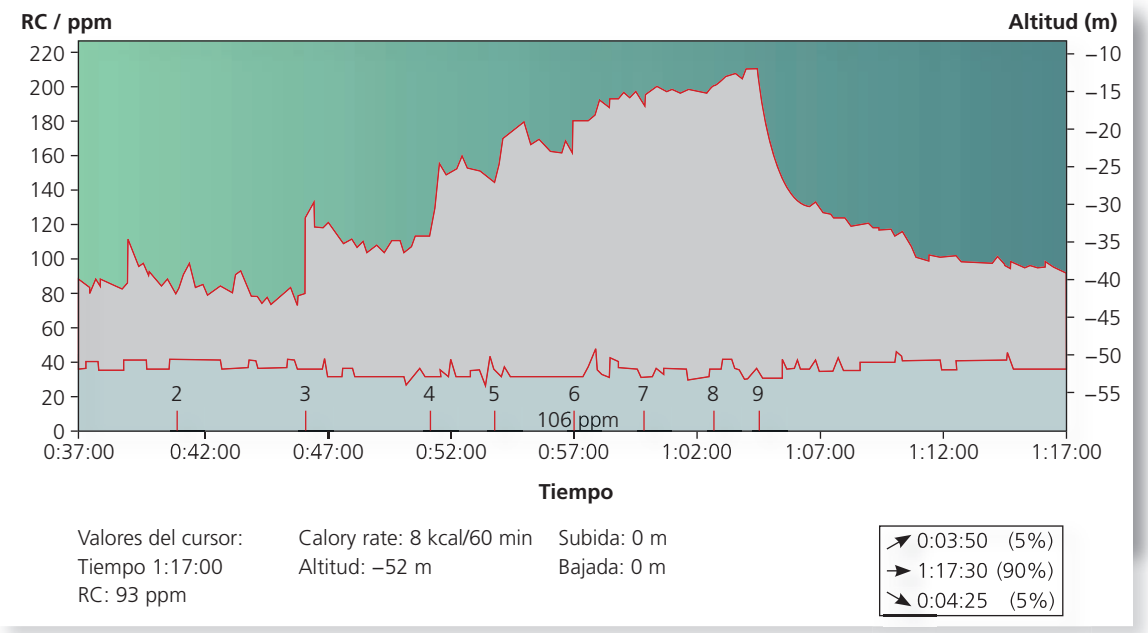


Figura 79.1 Regresión de la frecuencia cardíaca tras el ejercicio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

respuesta simpática directa y de la médula adrenal ante presiones que, si bien no son bajas, lo son para esa intensidad de esfuerzo. El estímulo térmico directo sobre el nodo sinoauricular produce descargas espontáneas más rápidas, con una acción cronotrópica directa. El ejercicio de resistencia produce una respuesta importante multisistémica, donde muchos estímulos químicos van a colaborar con el efecto cronotrópico e inotrópico como ACTH, vasopresina, oxitocina, angiotensina (I, II y III).

Índices de funcionalidad cardíaca

La frecuencia cardíaca, su recuperación y su comportamiento durante el ejercicio han sido sumamente utilizados en medicina del deporte humana y veterinaria. Se han diseñado numerosos índices de funcionalidad, a fin de poder observar y valorar diferencias individuales, mejoras atléticas y enfermedades del deporte. La velocidad que induce una frecuencia cardíaca de 150 latidos por minuto (lpm) tuvo un gran interés porque mostró una linealidad importante con el umbral aerobio en caballos pura sangre de carreras. El umbral aerobio es el límite del metabolismo predominantemente aerobio. En trotones, ha sido referenciado el mismo punto metabólico próximo a 140 latidos por minuto. Este índice es particularmente útil para deportes con un máximo predominio del metabolismo aerobio, como el *raid* (*endurance*) o el concurso completo de equitación.

Otro índice interesante es la velocidad que induce una frecuencia cardíaca de 200 lpm, porque coincide en el caballo purasangre de carrera con el umbral anaerobio o velocidad que genera una lactacidemia cercana a 4 mmol/l. De igual forma que con el índice anterior, en caballos trotones se ha realizado un ajuste del índice en 180 latidos por minuto. El mismo representa la capacidad aerobia máxima y el punto donde cualquier incremento en la intensidad de ejercicio debe ser suplido energéticamente por vías anaerobias. Este índice es particularmente útil para deportes con un metabolismo combinado aerobio-anaerobio o que alcancen el máximo consumo de oxígeno, como carreras de mediana distancia.

Adaptaciones cardiovasculares

El entrenamiento no induce bradicardia en caballos en reposo ni modifica la frecuencia cardíaca máxima. Sin embargo, ante la misma carga de trabajo, los caballos tienen frecuencias más bajas tras un entrenamiento. El volumen de eyección durante el ejercicio se incrementa después de un programa de entrenamiento, como fruto de los cambios adaptativos. Estos son producidos por aumento del volumen al final de la diástole y aumento del gasto cardíaco, y comprometen fundamentalmente al ventrículo izquierdo. Pueden verse con ecocardiografía e incluyen un aumento de la masa cardíaca (sugiriendo hipertrofia) y un aumento del tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo y del atrio izquierdo, pero sin cambios en el grosor de la pared ventricular. Los primeros han sido relacionados con entrenamiento de velocidad, y los últimos con trabajos de resistencia.

RESPUESTAS RESPIRATORIAS AL EJERCICIO

La respiración propiamente dicha durante el ejercicio o reposo se produce en el interior del músculo o cualquier otra célula que disponga de mitocondrias. El aparato respiratorio está encargado de realizar la ventilación o movimiento de aire para el intercambio de gases y el control del pH sanguíneo. Otras funciones incluyen termorregulación, inmunológica, fonación, olfacción, síntesis y metabolismo de sustancias bioactivas, reservorio de sangre y producción de surfactante. Durante el ejercicio físico, se producen numerosos estímulos nerviosos y humorales, que condicionarán la respuesta ventilatoria para permitir el transporte de oxígeno necesario al musculo y mantener un consumo de oxígeno superior a 100 ml/kg, como sucede en galgos y caballos pura sangre de carrera. La ventilación pulmonar constituye el punto limitante al máximo consumo de oxígeno en el caballo, por lo que cualquier patología que produzca algún compromiso ventilatorio tendrá un impacto negativo en la producción de energía aerobia.

De forma similar al gasto cardíaco, al incrementar la intensidad del ejercicio, el volumen minuto respiratorio se incrementa de forma lineal gracias al incremento de la frecuencia respiratoria, volumen corriente o ambos. Debido al acoplamiento ventilación-locomoción, este control solo es posible al paso y trote. En galope, las frecuencias respiratorias son controladas por la frecuencia de tranco (fluctúan entre 100 y 130 respiraciones por minuto) y los volúmenes corrientes son relativamente bajos en comparación a la capacidad vital (12 l vs 40 l). Esta situación de frecuencias altas con volúmenes corrientes bajos plantea constantemente la incógnita de si el acoplamiento en el caballo es un beneficio o un detrimento. Adicionalmente, puede observarse, tanto en pista como en cinta rodante, caballos que interrumpen momentáneamente el acoplamiento con una ventilación que dura dos o tres trancos.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

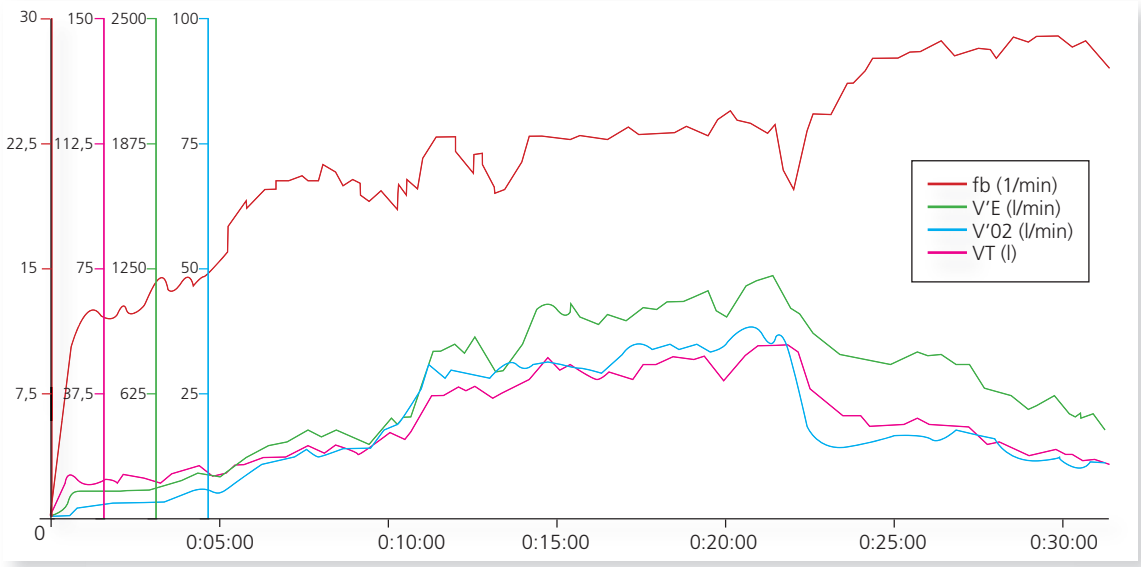


Figura 79.2 Efecto de la temperatura en la recuperación en un ejercicio incremental finalizado al minuto 22. fb: frecuencia respiratoria; VE: volumen minuto respiratorio; VO_2: consumo de oxígeno: VT: volumen tidal.

Respuesta ventilatoria

El mecanismo implicado en la regulación de la ventilación tiene un centro respiratorio ubicado en el tronco encefálico, que recibe gran cantidad de impulsos aferentes desde estructuras no sensoriales del sistema nervioso central (SNC), mecanorreceptores musculares e intratorácicos, quimiorreceptores centrales y periféricos, y receptores pulmonares.

La respuesta ventilatoria al ejercicio está conformada por dos fases de estimulación que pronto llegan a una estabilidad o *plateau* respiratorio, considerado por muchos fisiólogos como la tercera fase o fase de equilibrio. La fase inicial o fase rápida se presenta generalmente anticipada al ejercicio y se desencadena por estímulos del sistema nervioso central. Los mecanorreceptores musculares informan de una deformación muscular una vez comenzado el ejercicio, en un proceso que se conoce como retroalimentación muscular. Esta fase inicial es la responsable de un incremento súbito en el volumen minuto respiratorio, a expensas mayormente de la frecuencia respiratoria. La estimulación simpática dilata el árbol bronquial para reducir la resistencia de las vías aéreas. Esta respuesta es reforzada por la liberación de catecolaminas por la médula adrenal. De igual forma, cada sector del aparato respiratorio adopta una estrategia para reducir la resistencia al flujo aéreo.

Seguidamente, se presenta el componente lento de la respuesta ventilatoria, donde las respuestas comienzan a asociarse también con las modificaciones en las presiones parciales de los gases sanguíneos, fundamentalmente el CO_2, a través de los estímulos procedentes de quimiorreceptores centrales y periféricos. El potasio procedente de la actividad muscular ha sido referido como potenciador en esta respuesta. La activación de esta fase requiere la utilización y transporte de gases desde el músculo hasta los puntos de control, fundamentalmente en carótida, requiriendo del tiempo circulatorio, que en caballo en reposo es algo mayor que un minuto, por lo que esta fase toma importancia entre el primer y segundo minuto después del inicio del ejercicio o de haberse incrementado.

La última fase, *plateau* o de estado estable, representa el equilibrio entre los mecanismos anteriormente descritos y la aparición de algunos de acción algo más tardía, como aferencias de quimiorreceptores periféricos. Otros estímulos, como aferencias del centro termorregulador o de mecanorreceptores pulmonares, pueden condicionar en gran medida la respuesta ventilatoria. La temperatura tiene un efecto potente sobre la frecuencia cardíaca y tiene un impacto alto en caninos. En caballos, el *plateau* se alcanza entre los dos y tres minutos.

La recuperación es el proceso inverso. Inicialmente hay un descenso rápido del volumen minuto respiratorio, que se mantiene alrededor de un minuto por desaparición de los estímulos de la fase rápida. Luego, el descenso lento acompaña las presiones parciales de los gases sanguíneos. La recuperación puede verse igualmente comprometida por estímulos térmicos, donde la frecuencia respiratoria se eleva a valores máximos, incluso mayores que durante el ejercicio (figura 79.2).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Acoplamiento locomoción-ventilación

Si bien la locomoción bípeda tiene escasa repercusión sobre los movimientos respiratorios, en muchos animales los miembros torácicos tienen una función locomotora importante, resultando la sincronización de los movimientos locomotores y ventilatorios una ventaja mecánica y energética. Esto es evidente en aves durante el vuelo y en muchos cuadrúpedos en determinados aires. Tal es el caso del caballo, en el que durante el galope la mecánica ventilatoria acompaña a los movimientos locomotores. La inspiración se produce cuando los miembros anteriores se encuentran en el aire, extendiéndose, y de esta forma expanden el tórax. Las vísceras abdominales se desplazan hacia caudal. La expiración ocurre cuando los miembros torácicos contactan con el suelo, comprimiendo la caja torácica, y las vísceras abdominales se desplazan cranealmente.

Este mecanismo se beneficia de los movimientos locomotores de los miembros torácicos, ahorrando energía y produciendo presiones pleurales muy importantes; pero, en contrapartida, dificulta mantener la presión de oxígeno y dióxido de carbono dentro de rangos normales.

Los aires, andares, trancos o pasos de los caballos presentan diferencias notables, hasta el punto que cambiar de paso representa un pequeño desafío locomotor. La selección del aire obedece a una estrategia metabólica y condiciones específicas del movimiento, de tal forma que, en líneas generales, cada aire tiene una velocidad óptima donde el consumo de oxígeno es mínimo comparado con cualquier otro aire a la misma velocidad.

Transporte de gases en ejercicio

El 95 % del oxígeno es conducido en sangre unido a la hemoglobina, el restante lo hace disuelto en plasma. La unión del oxígeno a la hemoglobina se expresa por la curva de disociación de la hemoglobina y depende de la presión de oxígeno en la sangre y de la afinidad de la hemoglobina unida al oxígeno.

Durante el ejercicio físico, numerosos factores a nivel de la circulación muscular desplazan la curva de disociación hacia la derecha (efecto Bohr) como descenso de pH, aumento de PCO_2 y aumento de la temperatura. De esta forma, en condiciones de ejercicio, con la misma presión de oxígeno, una cantidad de oxígeno mayor será desligada de la hemoglobina para ser utilizada por las mitocondrias musculares. Otro factor con el mismo efecto es el aumento en 2,3 bisfosfoglicerato. El mismo se produce en los glóbulos rojos durante la glucólisis y se une con alta afinidad a la hemoglobina, causando un cambio conformacional que resulta en la liberación de oxígeno disponible para los tejidos. La concentración de 2,3-bisfosfoglicerato varía de forma inversamente proporcional al pH, al inhibir la enzima bisfosfogliceromutasa, responsable de la síntesis del 2,3-bisfosfoglicerato desde el 1,3-bisfosfoglicerato.

En pulmón, los mismos factores en situación opuesta desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, favoreciendo la afinidad de esta por el oxígeno.

El CO_2 se transporta disuelto (5 %) en forma de bicarbonato (70 %) y en combinación con hemoglobina y otras proteínas plasmáticas (25 %). La forma de transporte más importante es por la formación de bicarbonato, principalmente en el interior de los glóbulos rojos, donde el CO_2 reacciona con agua. El bicarbonato se disocia inmediatamente en ácido carbónico y H^+, que se combina con la hemoglobina del hematíe. La disminución del pH sanguíneo disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y con esto incrementa la capacidad tamponadora de la hemoglobina. En pulmones, se volverá a formar bicarbonato y este se disocia en agua y CO_2, que entrará en los alveolos para ser expirado (figura 79.3).

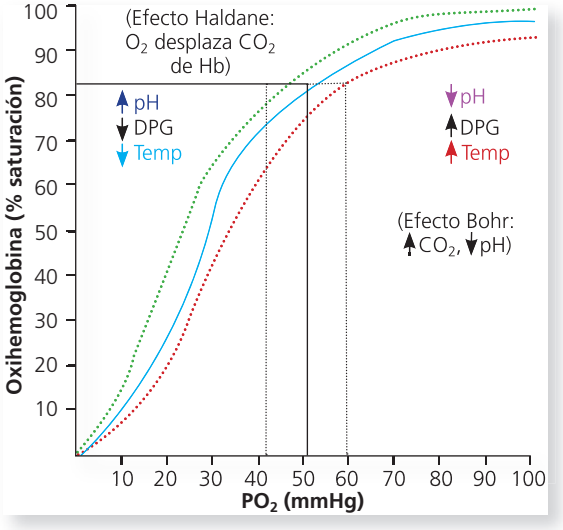


Figura 79.3. Transporte de gases por el ejercicio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Art, T. y Lekeux, P. "Training-induced modifications in cardiorespiratory and ventilatory measurements in thoroughbred horses". *Equine Vet J.* 1993; 25(6):532-6.
- Bayly, W.M.; Redman, M.J. y Sides, R.H. "Effect of breathing frequency and airflow on pulmonary function in high-intensity equine exercise". *Equine Vet J Suppl*. 1999; (30):19-23.
- Butler, P.J.; Woakes, A.J.; Smale, K.; Roberts, C.A.; Hillidge, C.J.; Snow, D.H. y Marlin, D.J. "Respiratory and cardiovascular adjustments during exercise of increasing intensity and during recovery in thoroughbred racehorses". *J. Exp. Biol.* 1993; 179: 159-80.
- Christley, R.M.; Hodgson, D.R.; Evans, D.L. y Rose, R.J. "Cardiorespiratory responses to exercise in horses with different grades of idiopathic laryngeal hemiplegia". *Equine Vet J.* 1997; 29(1):6-10.
- De Graaf-Roelfsema, E.; Keizer, H.A.; Van Breda, E.; Wijnberg, I.D. y Van der Kolk, J.H. "Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining. A review with emphasis on the horse". *Vet Q*. 2007; 29(3):82-101.
- Franklin, S.H.; Van Erck-Westergren, E.; Bayly, W.M. "Respiratory responses to exercise in the horse". *Equine Vet J*. 2012; 44(6):726-32.
- Katz, L.M.; Bayly, W.M.; Hines, M.T. y Sides, R.H. "Differences in the ventilatory responses of horses and ponies to exercise of varying intensities". *Equine Vet J. Suppl*. 1999; (30):49-51.
- Lafortuna, C.L.; Saibene, F.; Albertini, M. y Clement, M.G. "The regulation of respiratory resistance in exercising horses". *Eur. J. Appl. Physiol*. 2003; 90(3-4): 396-404.
- Mukai, K.; Hiraga, A.; Takahashi, T.; Ohmura, H.; Jones, J.H. "Effects of three warm-up regimens of equal distance on VO2 kinetics during supramaximal exercise in Thoroughbred horses". *Equine Vet J. Suppl*. 2010; (38):33-9.
- Muñoz, A.; Santisteban, R.; Rubio, M.D.; Agüera, E.I.; Escribano, B.M. y Castejón, F.M. "Locomotor, cardiocirculatory and metabolic adaptations to training in Andalusian and Anglo-Arabian horses". *Res. Vet Sci.* 1999; 66(1): 25-31.
- Nankervis, K.J. y Williams, R.J. "Heart rate responses during acclimation of horses to water treadmill exercise". *Equine Vet J. Suppl*. 2006; (36): 110-2.
- Tyler-McGowan, C.M.; Golland, L.C.; Evans, D.L.; Hodgson, D.R. y Rose, R.J. "Haematological and biochemical responses to training and overtraining". *Equine Vet J. Suppl*. 1999; (30):621-5.
- Williams, R.J.; Marlin, D.J.; Smith, N.; Harris, R.C.; Haresign, W. y Davies Morel M.C. "Effects of cool and hot humid environmental conditions on neuroendocrine responses of horses to treadmill exercise". *Vet J.* 2002; 164(1): 54-63.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 80

Adaptaciones musculares al ejercicio y al entrenamiento. Biomecánica de la locomoción

Ana Muñoz Juzado

Contenidos:

- **Estudio muscular en el caballo.**
- **Tipología fibrilar y propiedades de las fibras musculares.**
- **Distribución de las fibras musculares.**
- **Patrón de contracción fibrilar.**
- **Respuesta muscular al ejercicio y entrenamiento.**
- **Consecuencias fisiológicas de los cambios musculares derivados del entrenamiento y del desentrenamiento.**
- **Biomecánica de la locomoción.**
- **Procedimientos de análisis de la locomoción equina.**
- **Terminología de la locomoción equina: fases del tranco.**
- **Descripción de los aires del caballo.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El caballo ha evolucionado inicialmente y ha sido seleccionado después, en base a su gran capacidad atlética, debido a su velocidad, resistencia y fuerza. Un caballo cuarto de milla realiza un ejercicio explosivo, de corta duración (400 m), alcanzando velocidades de hasta 88 km/h. Un caballo árabe es capaz de cubrir distancias de hasta 160 km en un solo día. Las razas de tiro transportan pesos superiores a 1.000 kg. Estas características de velocidad, resistencia y fuerza requieren una coordinación neuromuscular excelente, con un sistema muscular bien desarrollado. En los mamíferos, la masa muscular representa entre un 30 % y un 40 % del peso corporal. En un caballo de deporte bien musculado, esta masa muscular puede alcanzar hasta un 55 % del peso corporal. Se sabe que un porcentaje elevado de músculo, junto con una cantidad de grasa baja son adaptaciones propias de animales con una gran capacidad atlética. La importancia del músculo en el caballo de deporte se pone de manifiesto durante un ejercicio intenso, cuando el músculo llega a recibir hasta el 78 % del gasto cardíaco total.

Las adaptaciones respiratorias, cardiovasculares y hematológicas que ocurren durante un ejercicio tienen la finalidad de aportar oxígeno y sustratos energéticos a las fibras musculares o miofibras, así como eliminar los productos de desecho metabólico. En el interior de las fibras musculares se resintetiza energía en forma de adenosina trifosfato (ATP). La transformación de esta energía química en mecánica es el origen del movimiento.

Los músculos locomotores equinos están dispuestos estratégicamente de forma proximal al esqueleto apendicular. Esta disposición crea un efecto pendular durante el ejercicio y, al reducir el peso de la parte distal de los miembros, la energía necesaria para el desplazamiento disminuye. Los movimientos de la parte distal de los miembros son fundamentalmente pasivos y resultan de la liberación de energía elástica, que es almacenada en los tendones flexores digitales y en el ligamento suspensor del menudillo, cuando el miembro se encuentra en la fase de suspensión o de vuelo. Por el contrario, los movimientos de la parte proximal de los miembros se deben a la contracción muscular activa. Estas características ahorran energía durante la locomoción, mejoran la eficacia del movimiento y contribuyen a una mejor economía de carrera.

Con respecto a la composición muscular, un 90 % aproximadamente de músculo está compuesto por miofibras y el 10 % restante está integrado por nervios, vasos sanguíneos, grasa y tejido conectivo. La disposición de los vasos sanguíneos se encuentra optimizada para la liberación de O_2 durante el ejercicio. Además, el músculo es uno de los tejidos corporales más adaptables del organismo. Se ve modificado por numerosos factores que actúan a corto plazo, como el ejercicio, o a largo plazo, como la nutrición, la edad y el entrenamiento. Esta gran capacidad de adaptación ha dado lugar al término de **plasticidad**, que se manifiesta en cambios en las características morfológicas, contráctiles y metabólicas de las fibras musculares.

ESTUDIO MUSCULAR EN EL CABALLO

En las últimas décadas, se ha producido un gran avance en el conocimiento del músculo equino y sus adaptaciones al ejercicio y al entrenamiento. Uno de los factores que más ha contribuido a esta expansión es la utilización de la aguja de biopsia de Bergström (figura 80.1). Anteriormente, las muestras de músculo se extraían mediante técnicas quirúrgicas abiertas. De este modo, se obtenían muestras de gran tamaño, provenientes de músculos superficiales. La aguja de Bergström permite la extracción de biopsias musculares de forma menos cruenta, a diferentes profundidades musculares, si bien el tamaño de muestra extraído es inferior al de las técnicas quirúrgicas. En la figura 80.2 se presenta el procedimiento de extracción de biopsias musculares en el músculo glúteo medio de un caballo.

En los estudios sobre músculo realizados en seres humanos, se suele utilizar el cuádricep, por su gran importancia en la locomoción. En el caballo, sin embargo, este músculo no es tan activo como en las personas durante la locomoción, desempeñando una función más relevante en el mecanismo de cierre rotuliano cuando el animal se encuentra en reposo en la estación. Los músculos semitendinoso y semimembranoso son más activos desde el punto de vista locomotor.

El principal problema es su localización, en la parte caudal del miembro pelviano, lo cual difi-

Figura 80.1 Aguja de Bergström para obtención de biopsias musculares en el caballo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 80.2 Obtención de una biopsia muscular en el músculo glúteo medio de un caballo, utilizando la aguja de Bergström.

culta la extracción de biopsias en animales sin sedación. Por todo ello, el músculo más utilizado para la obtención de biopsias en el caballo es el glúteo medio. Es un músculo de muy fácil acceso, con una actividad contráctil importante a diferentes intensidades de ejercicio y el cual experimenta sustanciales adaptaciones al ejercicio y al entrenamiento.

TIPOLOGÍA FIBRILAR Y PROPIEDADES DE LAS FIBRAS MUSCULARES

El potencial del músculo para participar en diferentes actividades físicas viene en parte determinado por su composición heterogénea. La composición fibrilar difiere tanto al comparar entre músculos, como dentro de un mismo músculo. Las fibras se diferencian en base a sus propiedades contráctiles, morfológicas, fisiológicas y bioquímicas. Esta diversidad permite realizar actividades físicas muy variadas, desde el mantenimiento de la postura hasta un ejercicio explosivo como un salto.

A lo largo de la historia, se han seguido diferentes procedimientos de clasificación y de nomenclatura de las fibras musculares, siendo los más utilizados los métodos que evalúan las propiedades contráctiles en combinación con sus características metabólicas, concretamente la capacidad oxidativa o aerobia. En la actualidad, se prefiere la diferenciación inmunohistoquímica, basada en que las proteínas de las fibras musculares poseen diferentes isoformas, codificadas por genes distintos, que se expresan en cada fibra muscular de una forma específica y coordinada.

Las fibras musculares se clasifican en función de las isoformas de la cadena pesada de miosina (MyHC). Según la expresión de estas cadenas, se distinguen tres tipos fibrilares puros, que contienen una única isoforma (tipos I, IIA y IIX). Además, existen otros dos tipos fibrilares híbridos, que expresan dos isoformas (I+IIA y IIA+IIX, denominadas estas últimas IIAX). Estas fibras híbridas, fundamentalmente las IIAX, aparecen en un número significativo en los músculos locomotores equinos y posiblemente sean fibras de transición, es decir, fibras que están evolucionando hacia otro tipo de fibra.

Las fibras tipo I presentan una isoforma de la cadena pesada de miosina que hidroliza el ATP lentamente. Por este motivo, su patrón de contracción es lento. Las fibras tipo I poseen un diámetro pequeño, están rodeadas por numerosos capilares, tienen un número elevado de mitocondrias en su interior y poseen una capacidad oxidativa importante. Por el contrario, su capacidad glucolítica es reducida. Estas características hacen que las fibras tipo I sean muy eficaces en el mantenimiento de la postura, en la producción de movimientos repetidos y lentos y de fuerza isométrica mantenida, pero no son generadoras de fuerza intensa o potencia.

Las fibras tipo II, por otro lado, presentan isoformas de la cadena pesada de miosina que condicionan un ciclo de contracción rápida. Dentro del grupo II, las fibras IIX tienen una velocidad de contracción o de acortamiento fibrilar tres veces superior a las de las fibras IIA. Esto implica que las fibras IIX se encuentran perfectamente adaptadas para una contracción rápida, por lo que son esenciales para los ejercicios de velocidad y explosivos. Sin embargo, su contracción solo se puede producir durante un tiempo muy limitado, ya que, aunque su capacidad glucolítica es elevada, su potencial

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 80.1 Propiedades contráctiles, fisiológicas y metabólicas de los diversos tipos de fibras musculares.

Características	Fibras tipo I	Fibras tipo IIA	Fibras tipo IIX
Diámetro	Pequeño	Intermedio	Grande
Velocidad de contracción	Baja	Intermedia	Elevada
Capacidad de producción de fuerza	Baja	Intermedia	Elevada
Número de fibras musculares por unidad motora	Bajo	Intermedio	Elevado
Resistencia a la fatiga	Elevada	Intermedia	Baja
Capilarización	Elevada	Intermedia	Baja
Capacidad oxidativa	Elevada	Elevada-intermedia	Baja
Número de mitocondrias	Elevado	Elevado-intermedio	Bajo
Contenido en lípidos	Elevado	Intermedio	Bajo
Capacidad glucolítica	Baja	Intermedia	Elevada
Contenido en glucógeno	Intermedio	Elevado	Elevado

oxidativo es muy bajo. El diámetro de las fibras tipo IIX es grande, pero su aporte capilar es reducido. Igualmente, su contenido en lípidos es bajo, pero por el contrario, poseen importantes reservas de glucógeno intrafibrilar.

Las fibras IIA, a pesar de su contracción rápida, debido a las isoformas de la cadena pesada de miosina que expresan, se caracterizan por un potencial oxidativo destacado, estando rodeadas por un número sustancial de capilares sanguíneos. Además, poseen abundantes mitocondrias, lo cual refleja un potencial aerobio elevado. Las fibras tipo IIA, por tanto, son capaces de mantener una intensidad de contracción muscular intensa, durante un periodo de tiempo superior a las IIX.

Finalmente, las fibras IIAX, híbridas, son intermedias entre las fibras IIA y IIX en cuanto a sus propiedades contráctiles y metabólicas.

Las características de los diversos tipos de fibras musculares se resumen en la tabla 80.1.

DISTRIBUCIÓN DE LAS FIBRAS MUSCULARES ENTRE MÚSCULOS Y EN EL INTERIOR DE UN MÚSCULO

En el músculo equino, las fibras musculares se disponen en forma de tablero de ajedrez, característica que refleja la heterogeneidad muscular. Aunque la medición del número de fibras musculares que integran un músculo es compleja, se acepta que aquellas razas seleccionadas para ejercicios de velocidad, como por ejemplo el caballo pura sangre inglés, presentan un número superior de fibras en el interior de los músculos locomotores. Esta diferencia con otras razas, menos aptas para el ejercicio intenso o de velocidad, está presente desde el momento del nacimiento, si bien se hace más evidente a lo largo de la vida del animal. Esta característica tiene un origen genético, aunque no se puede descartar que el entrenamiento incremente el número de fibras que integran un músculo o hiperplasia.

La composición fibrilar de los diferentes músculos es un reflejo directo de su función. Así, en la musculatura de los miembros torácicos, predominan las fibras posturales tipo I, mientras que en los grandes músculos propulsores de los miembros pelvianos, son más abundantes las fibras tipo II.

Además de existir diferencias en la composición fibrilar al comparar entre músculos, también existen diferencias en el seno de un mismo músculo. La mayoría de los músculos locomotores equinos presentan un predominio de fibras tipo I y IIA en las porciones más profundas, mientras que las fibras IIX son más abundantes en las porciones superficiales. Esta característica anatómica, denominada **compartimentalización**, deriva de una relación estrecha entre estructura y función. Las porciones más profundas del músculo se encuentran adaptadas para el mantenimiento postural e intervienen en ejercicios de poca intensidad. Por el contrario, las porciones superficiales actúan de una forma más activa en ejercicios de corta duración e intensidad elevada. Esta compartimentalización se esquematiza en la figura 80.3.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

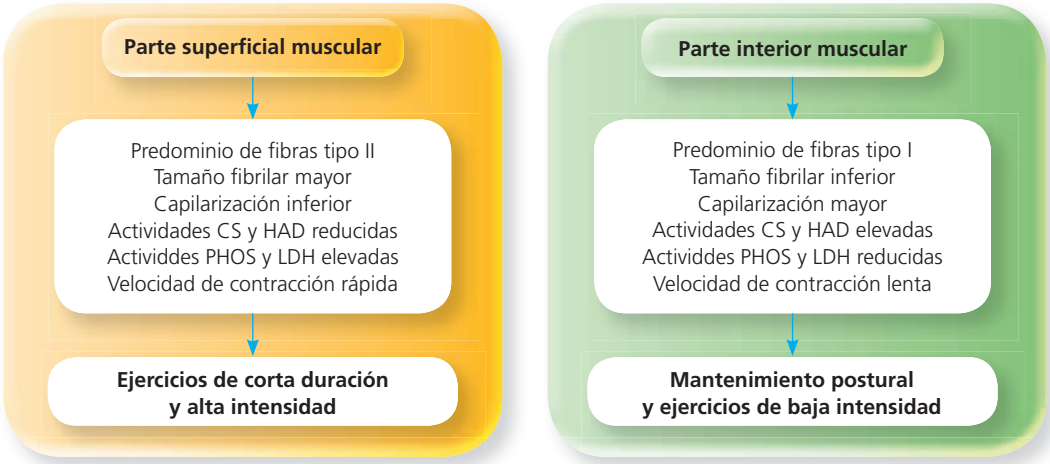


Figura 80.3 Características contráctiles, fisiológicas y bioquímicas de las fibras musculares en las porciones superficiales y profundas de un músculo (compartimentalización). CS: citrato sintasa; HAD: 3-hidroxi-acil coenzima A deshidrogenasa; PHOS: glucógeno fosforilasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

PATRÓN DE CONTRACCIÓN FIBRILAR

La unidad básica funcional del músculo es la unidad motora, constituida por una neurona motora y un grupo de fibras musculares a las cuales inerva. Según el perfil de las isoformas de la cadena pesada de miosina, las unidades motoras se clasifican en I, IIA y IIX. Ello se debe a que las fibras musculares dentro de una unidad motora presentan propiedades contráctiles, histoquímicas y bioquímicas similares. Las neuronas motoras de diámetro inferior, que poseen un umbral de excitación más bajo, inervan las fibras tipo I, mientras que las neuronas motoras de diámetro superior, inervan a las fibras tipo IIX.

Las unidades motoras se contraen de forma selectiva, siguiendo un patrón específico, en función del aire del caballo (paso, trote o galope) y según la duración e intensidad del esfuerzo realizado. La secuencia u orden en la cual se contraen las fibras musculares se denomina patrón de contracción fibrilar, cuya evaluación se realiza a partir del examen del patrón de depleción o consumo de glucógeno. Para el mantenimiento de la postura y para el ejercicio de intensidad baja solo es necesaria la contracción de las fibras tipo I. Conforme la intensidad (velocidad o fuerza) y/o duración de la contracción muscular se incrementa, se requiere una tensión muscular más elevada. Por este motivo entran en funcionamiento las fibras IIA. Finalmente, las contracciones intensas, necesarias para mantener una velocidad de ejercicio intensa o para un salto, son dependientes de la contracción de las fibras tipo IIA (oxidativas) y luego de la contracción de las fibras tipo IIX (glucolíticas). En definitiva, el patrón de contracción fibrilar sigue el orden: I → IIA → IIAX → IIX.

RESPUESTA MUSCULAR AL EJERCICIO

La respuesta del músculo al ejercicio depende de la intensidad y de la duración de este. El metabolismo es predominantemente oxidativo o aerobio, cuando las demandas de energía en el músculo en contracción pueden ser mantenidas mediante el aporte de oxígeno. Cuando las necesidades energéticas superan el consumo de oxígeno, entran en funcionamiento las vías glucolíticas o anaerobias, con producción de ácido láctico.

Respuesta muscular al ejercicio aerobio u oxidativo

Las principales fuentes energéticas para la resíntesis de ATP en el músculo pueden tener un origen intrafibrilar (fosfocreatina, reservas de glucógeno y triglicéridos intramusculares) o extrafibrilar (glucosa y ácidos grasos libres de la sangre, glucógeno muscular).

Cuando una actividad física tiene una intensidad de leve a moderada, el metabolismo muscular depende en gran medida de los lípidos, tanto de origen intrafibrilar como extrafibrilar. La concentración de ácidos grasos libres en sangre se incrementa de forma significativa dentro de los 15 minutos iniciales de un ejercicio aerobio. Este aumento favorece

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

la captación por parte de las fibras musculares. Si bien durante este tipo de actividad física también se utilizan los triglicéridos intramusculares para la resíntesis de ATP, la intensidad de dicha utilización varía mucho, no solo en función del tipo de fibra, sino de las características del individuo. El consumo de grasa no parece ser un limitante de este tipo de ejercicio y, por tanto, no parece estar implicado en la aparición de fatiga. De hecho, el organismo posee abundantes depósitos de grasa para mantener el metabolismo muscular a pesar del comienzo de la fatiga muscular.

El metabolismo aerobio del glucógeno hepático e intramuscular también alcanza una gran relevancia durante una actividad aerobia. De este modo, durante un ejercicio de intensidad baja a moderada, el glucógeno muscular proporciona aproximadamente un 50 % de la energía durante los primeros 30 minutos de actividad. Este porcentaje se reduce hasta un 20 % cuando el ejercicio supera los 60 minutos de duración. En comparación con el glucógeno, la glucosa sanguínea posee una menor importancia metabólica, ya que supone solamente un 10 % de los carbohidratos oxidados.

El agotamiento o depleción de las reservas intramusculares de glucógeno, que se produce de forma selectiva en algunas fibras musculares, es un motivo importante de fatiga en caballos durante ejercicios prolongados de intensidad baja a moderada o de resistencia. La depleción glucogénica se produce de forma progresiva en las fibras musculares, iniciándose en las tipo I, progresando luego hacia las tipo IIA y, finalmente, afectando a las tipo IIX. Existen dos causas por las cuales la depleción de glucógeno intramuscular se asocia a fatiga. En primer lugar, la falta de glucógeno reduce la capacidad de resíntesis de ATP en la fibra muscular. En segundo lugar, el agotamiento del glucógeno disminuye las concentraciones de piruvato y, por tanto, se limita de forma intensa la β-oxidación de los ácidos grasos.

Finalmente, durante los ejercicios aerobios, también se pueden metabolizar aminoácidos, si bien su contribución máxima a la resíntesis de ATP es de un 10 %.

Respuesta muscular al ejercicio anaerobio

El ejercicio de alta intensidad o anaerobio requiere la contracción de la mayoría de las unidades motoras de los músculos locomotores equinos. Desde un punto de vista metabólico, este ejercicio presenta una dependencia mínima de la β-oxidación lipídica. Las fuentes energéticas predominantes son la glucosa sanguínea y el glucógeno muscular, metabolizados en gran medida en las vías anaerobias.

Un ejercicio intenso implica una necesidad de resíntesis rápida de energía, con una estimulación intensa de la glucólisis. Por este motivo, la concentración intramuscular de glucógeno decrece rápidamente durante un ejercicio máximo. Dicho descenso puede alcanzar del 30 % al 50 %, dependiendo del número de cargas de esfuerzo máximo y de su duración. El consumo de glucógeno durante este tipo de actividades es más marcado en las fibras de contracción rápida, glucolíticas y poco oxidativas tipo IIX.

Como consecuencia del metabolismo del glucógeno intramuscular, mediante la glucólisis se produce piruvato, el cual es convertido a ácido láctico en la reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa LDH. El ácido láctico, a pH fisiológico, se disocia en iones lactato y protones H^+, los cuales condicionan un descenso del pH muscular. Existe una correlación entre la producción de lactato y el porcentaje de fibras musculares tipo II. El lactato producido, inicialmente, se elimina desde el interior de la miofibra mediante un transportador activo hacia la sangre. Este mecanismo de transporte, no obstante, se satura cuando la síntesis de lactato es muy intensa. La saturación de este transporte resulta en un aumento exponencial y súbito de las concentraciones de lactato en sangre. Este hecho fisiológico se conoce como **umbral anaerobio** y generalmente ocurre cuando las concentraciones de lactato en sangre superan los 4 mmol/l.

La concentración de lactato en sangre varía según el tipo de ejercicio que hace el caballo, como se muestra en la figura 80.4. Como se puede apreciar, los valores más elevados de lactato en sangre se producen tras aquellos ejercicios de duración breve e intensidad alta. Se trata de un reflejo de una mayor dependencia del metabolismo anaerobio del glucógeno en este tipo de actividad, tras la contracción de las fibras tipo II.

La liberación de los H^+ producidos por el desdoblamiento del ácido láctico reduce de forma significativa el pH intrafibrilar. Este descenso de pH se considera una causa importante de fatiga durante los ejercicios anaerobios. Existen varios mecanismos por los cuales la acidosis ejerce un efecto perjudicial sobre la función muscular. La acidosis altera la estructura y la funcionalidad de las mitocondrias y del retículo sarcoplásmico, afectando la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma celular y su posterior recaptura durante la recuperación. Además, la acidosis inhibe la actividad de algunas enzimas reguladoras del flujo energético en las vías glucolíticas, como por ejemplo, la fosfofructoquinasa (PFK).

Cuando las necesidades energéticas son importantes, como las que impone un ejercicio de velocidad, el ciclo de resíntesis de ATP conlleva una

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

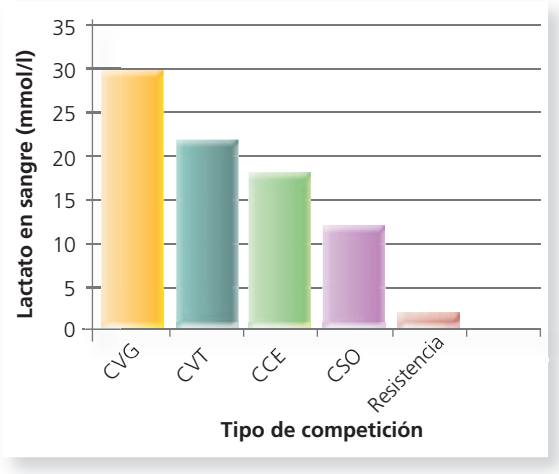


Figura 80.4 Concentraciones de lactato en sangre después de varios tipos de competiciones ecuestres. CVG: carreras de velocidad al galope; CVT: carreras de velocidad de trotones; CCE: concurso completo de equitación; CSO: concurso de salto de obstáculos.

acumulación de adenosina difosfato (ADP) y fósforo inorgánico (Pi). La enzima miokinasa (MK) se encarga de catalizar la reacción de resíntesis del ATP a partir del ADP:

ADP + ADP ↔
↔ ATP + AMP (adenosina monofosfato)

El AMP producido de este modo es desaminado hacia inosina monofosfato (IMP), en una reacción catalizada por la acción de la AMP desaminasa. Esta reacción es esencial durante el ejercicio, ya que mantiene niveles bajos de AMP en el músculo, desviando la reacción de la MK hacia la resíntesis de ATP. El músculo equino, en comparación con el músculo humano, presenta una actividad AMP desaminada muy destacada. Además, la enzima AMP desaminasa predomina en las fibras de contracción rápida tipo IIX y se activa cuando existe una situación de acidosis muscular.

La reacción catalizada por la enzima AMP desaminasa presenta una reversibilidad baja y lenta. Por ello, la activación de esta enzima implica acumulación de IMP en el músculo. Una vez producido el IMP, es degradado en el interior de la fibra muscular hacia inosina, xantina e hipoxantina. Esta última es liberada hacia sangre, donde seguirá su metabolismo hacia ácido úrico y alantoína. Se trata del ciclo de los nucleótidos de purina y su activación supone una pérdida neta de adenina para el músculo. El resultado final es una capacidad limitada de resíntesis de ATP en el músculo. De hecho, durante un ejercicio de velocidad, se han encontrado correlaciones positivas entre el porcentaje de fibras IIX del músculo, la reducción de ATP muscular, el incremento de IMP en músculo y la elevación de ácido úrico en sangre.

Muchas de estas adaptaciones musculares al ejercicio, cuando son intensas, actúan conjuntamente en el inicio de la fatiga. No obstante, las causas de fatiga difieren en función de las características del ejercicio (aerobio vs anaerobio) y del caballo (nutrición, genética, composición fibrilar, nivel de entrenamiento, edad…) (figura 80.5).

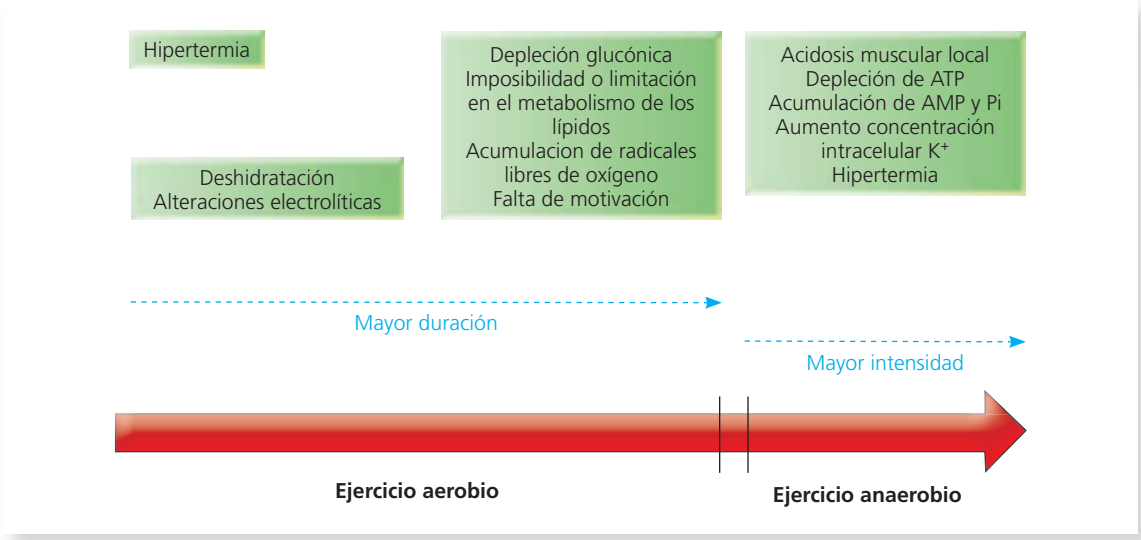


Figura 80.5 Causas de fatiga durante el ejercicio, según su duración e intensidad. ATP: adenosín trifosfato; AMP: adenosín monofosfato; Pi: fósforo inorgánico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

RESPUESTA MUSCULAR AL ENTRENAMIENTO

La gran plasticidad que caracteriza al músculo esquelético hace que su respuesta al entrenamiento sea intensa y rápida. La respuesta adaptativa puede ser tres de tipos:

1) Hipertrofia: aumento del tamaño de las fibras musculares sin experimentar variaciones en sus propiedades estructurales, fisiológicas y bioquímicas.
2) Remodelación sin hipertrofia: las miofibras adquieren propiedades estructurales, contráctiles y metabólicas diferentes, generalmente con cambios en la vascularización pero sin modificar su tamaño.
3) Respuesta mixta, remodelación con hipertrofia: esta respuesta dependerá tanto del perfil muscular basal (edad del animal y nivel de entrenamiento), como de la naturaleza del estímulo aplicado o entrenamiento (intensidad, duración, frecuencia, tipo).

Modificaciones estructurales musculares en respuesta al entrenamiento

Transición fibrilar

Durante un periodo de entrenamiento, la transición entre los diversos tipos fibrilares se lleva a cabo de una manera gradual, secuencial y ordenada, cambiando desde fibras de contracción rápida y metabolismo glucolítico hacia fibras de contracción más lenta y metabolismo más oxidativo. De esta forma, la transición fibrilar en respuesta al entrenamiento se llevaría a cabo de este modo: IIX → IIAX → IIA → IIA+I → I. Se ha demostrado que existe una relación entre la duración total del entrenamiento y la magnitud de estos cambios. Parecen existir dos umbrales de transición fibrilar: 1) transición IIX → IIAX → IIA, al inicio del entrenamiento; 2) transición IIA → I +IIA → I, cuando el entrenamiento es prolongado. Por tanto, una fibra muscular podría experimentar todas las transiciones desde tipo IIX hasta tipo I, si el estímulo del entrenamiento fuera de una duración muy prolongada. No obstante, la mayoría de los programas de entrenamiento no presentan una duración tan larga, de modo que en muchas ocasiones se observa un descenso de fibras tipo I. Posiblemente este hecho se deba a que la tipología fibrilar se expresa en porcentaje de las fibras evaluadas y un aumento de los otros tipos de fibras podrían condicionar, de forma secundaria, una reducción de las tipo I. Estas variaciones se han descrito tanto en respuesta a un entrenamiento de resistencia, como a un entrenamiento de velocidad. Los cambios transicionales de las fibras musculares son muy rápidos, iniciándose en los primeros 2-3 meses de entrenamiento, si bien para conseguir un aumento importante de la cantidad de fibras IIA se necesitan al menos 8-9 meses de entrenamiento.

Área fibrilar

El entrenamiento aumenta la masa muscular del atleta equino, siendo este efecto mucho más notable en animales en crecimiento. En potros, se cree que la muscularización se debe en mayor grado a la hipertrofia fibrilar (aumento de tamaño de las fibras musculares) que a la hiperplasia (aumento del número de fibras musculares).

Sin embargo, el efecto del entrenamiento sobre el área fibrilar de cada tipo de fibra muscular en caballos adultos no está tan claro. De forma general, se acepta que el tamaño de las fibras no se modifica al inicio de un entrenamiento en un animal adulto, e incluso en algún caso, puede decrecer. De este modo, la respuesta adaptativa consistiría en una remodelación muscular con ausencia de hipertrofia o con una hipertrofia mínima. Este dato, no obstante, no coincide con la mayor muscularización observada en estos animales, por lo que podría producirse una hiperplasia muscular en caballos adultos, como ocurre en atletas humanos. Sí hay que tener en cuenta que algunos ejercicios o modalidades de entrenamiento sí conducirían a hipertrofia fibrilar, tales como los entrenamientos específicos para velocidad, para salto o para tracción.

Capilarización y densidad mitocondrial

El entrenamiento incrementa el número de capilares que rodea a cada fibra muscular (capilarización). Es una adaptación muy precoz, que se produce dentro de las 5-7 semanas iniciales de entrenamiento. Asimismo, la densidad mitocondrial aumenta de forma significativa. Un aumento de capilarización y de la densidad mitocondrial implica cambios metabólicos, debido a una liberación más eficaz del oxígeno y de los sustratos metabólicos, una retirada más rápida de los residuos metabólicos y un mejor uso del oxígeno en las rutas metabólicas.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Modificaciones bioquímicas musculares en respuesta al entrenamiento

Una de las respuestas más precoces al entrenamiento es el incremento de las actividades de las enzimas oxidativas del ciclo de Krebs, de la cadena de transporte de electrones y de la oxidación lipídica. Estas adaptaciones se producen de forma secundaria al aumento de la capilarización y de la densidad mitocondrial. Las enzimas oxidativas más estudiadas en este contexto son la citrato sintasa (CS) y la 3-OH-acil coenzima A deshidrogenasa (HAD), la primera de ellas implicada en el ciclo de Krebs y la segunda en la β-oxidación de los lípidos.

Por el contrario, las actividades de las enzimas glucolíticas, como la fosfofructokinasa (PFK) o la lactato deshidrogenasa (LDH), no se alteran con el entrenamiento o bien decrecen. Sí se ha encontrado un aumento de la actividad de estas enzimas en respuesta a un programa de entrenamiento con un componente anaerobio intenso. Además, el entrenamiento resulta en una mayor actividad AMP desaminasa y de otras enzimas que intervienen en el ciclo de los nucleótidos de purina. Esta modificación aseguraría una estimulación rápida e intensa de la glucólisis, acelerando el flujo energético en los ejercicios máximos. La actividad CK no se modifica con el entrenamiento.

Las reservas intramusculares de glucógeno son mayores tras el entrenamiento. Este hecho puede deberse a una reducción en la movilización del glucógeno, como consecuencia directa del descenso de la actividad de las enzimas glucolíticas. Una segunda posibilidad es que el metabolismo se haga más dependiente de los lípidos, conllevando a un ahorro de glucógeno. De hecho, la transferencia de los ácidos grasos libres desde el compartimento vascular hacia el intracelular se ve favorecida por el entrenamiento.

Otras modificaciones musculares en respuesta al entrenamiento

El entrenamiento mejora la capacidad tamponadora muscular. El músculo de un caballo entrenado produce una concentración de ácido láctico inferior al músculo de un animal sedentario, debido al mayor potencial oxidativo de las fibras musculares tras un entrenamiento. Pero además, la capacidad de tamponación del pH ácido en el músculo entrenado es superior. Esta mayor capacidad tamponadora puede tener tres orígenes: 1) incremento de las proteínas miofibrilares; 2) aumento de las concentraciones de fosfocreatina (la hidrólisis de la fosfocreatina es un mecanismo de tamponación dinámica muscular) y 3) mayores concentraciones de carnosina (la carnosina, junto con la histidina y otros compuestos, constituyen un 30 % de la capacidad tamponadora muscular no dependiente de bicarbonato, llegando hasta un 50 % en las fibras de marcado carácter glucolítico IIX).

Finalmente, y aunque menos conocido, el entrenamiento origina efectos beneficiosos sobre las propiedades eléctricas e iónicas del sarcolema. Así, da lugar a un incremento de la densidad de las bombas Na^+-K^+-ATPasa, limitando el eflujo de iones K^+ desde las miofibras durante el ejercicio. Además, el entrenamiento mejora la funcionalidad de las enzimas implicadas en la liberación y recaptura de Ca, desde retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma y en dirección opuesta durante la recuperación. Para concluir, el entrenamiento aumenta la actividad de las enzimas que intervienen en la protección frente al daño oxidativo.

CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DE LOS CAMBIOS MUSCULARES DERIVADOS DEL ENTRENAMIENTO EN EL CABALLO DE DEPORTE

La muscularización tras un entrenamiento hace que la fuerza máxima que el músculo genera aumente. Esto puede representar un beneficio en carreras de velocidad o en salto de obstáculos, ya que una mayor fuerza muscular se traduce en una capacidad de aceleración más intensa.

En general, la respuesta adaptativa al entrenamiento da lugar a un músculo que se fatiga más tarde y a velocidades de ejercicio superiores. Esta mayor resistencia a la fatiga deriva de un desarrollo del potencial oxidativo de las fibras musculares. Sin embargo, como las fibras con potencial aerobio tienen un diámetro fibrilar inferior a las fibras glucolíticas, la velocidad de contracción decrece. Por tanto, si bien el entrenamiento mejora la capacidad aerobia del atleta equino, de forma secundaria conlleva un descenso de fuerza y velocidad. Un programa de entrenamiento, por tanto, debe buscar una combinación o equilibrio entre estos procesos, en función de la edad, nivel competitivo y tipo de competición.

La mayor capacidad oxidativa del músculo entrenado se traduce en una dependencia metabólica superior de los lípidos, en comparación con el músculo sedentario. Ello conducirá a un ahorro de glu-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cógeno, muy importante en competiciones de *raid* o resistencia o en pruebas de varios días de duración, tipos de actividades en las que la fatiga puede estar asociada a la depleción de glucógeno (figura 80.4). Por otro lado, el descenso de la glucólisis anaerobia hará que se produzca una concentración inferior a ácido láctico. Como consecuencia, tras el entrenamiento, la velocidad a la cual comienza la acumulación de lactato aumenta, es decir, existe un retraso en la acumulación de lactato en músculo y en sangre, y en la acidosis secundaria. El umbral anaerobio se eleva.

No obstante, hay que hacer una serie de consideraciones sobre las adaptaciones musculares al entrenamiento. En primer lugar, todas estas adaptaciones no acontecen de forma simultánea. Las reservas intramusculares de glucógeno se incrementan tras 10 días consecutivos de entrenamiento (por supuesto, siempre y cuando el entrenamiento no sea muy intenso y permita una repleción completa del glucógeno consumido diariamente). Las modificaciones bioquímicas (enzimáticas, mitocondriales y capilarización) son evidentes a partir de las 5-7 semanas de entrenamiento. Por el contrario, la transición de las fibras tipo IIA hacia I+IIA e incluso hacia I puras requiere un tiempo mucho más prolongado, generalmente superior a los 8-10 meses de entrenamiento.

Estas adaptaciones, además, presentan un umbral o límite máximo, de manera que llega un momento en el que, a pesar de mantener e incluso incrementar el estímulo del entrenamiento, no se producen cambios adicionales. Este momento es crítico, ya que se corre un riesgo enorme de inducir lesiones o de conducir a un estado de sobreentrenamiento. Finalmente, hay que tener en cuenta que muchas de estas adaptaciones son reversibles y desaparecen cuando el animal permanece sedentario (desentrenamiento).

En la tabla 80.2 se resumen los cambios musculares más relevantes en respuesta al entrenamiento y sus consecuencias fisiológicas.

CONSECUENCIAS MUSCULARES ASOCIADAS AL DESENTRENAMIENTO

Los cambios musculares derivados del entrenamiento regresan cuando el animal permanece sedentario o su intensidad de entrenamiento desciende en intensidad, frecuencia o duración. Estos cambios se conocen como desentrenamiento. Aunque el músculo equino mantiene sus características de entrenamiento durante más tiempo que el del ser humano, empiezan a apreciarse diferencias a partir de las 5-6 semanas de inactividad. El desentrenamiento da lugar a una reducción de la densidad mitocondrial, de la actividad de las enzimas oxidativas y del contenido en glucógeno, junto con una normalización de las actividades de las enzimas glucolíticas.

BIOMECÁNICA DE LA LOCOMOCIÓN

El estudio de la locomoción equina ha experimentado un gran auge en los últimos años. Si bien existen numerosas razones para esta expansión, una de las más importantes es su aplicación directa al diagnóstico, tratamiento e investigación de las lesiones músculo-esqueléticas. El entrenamiento y la competición en el caballo de deporte imponen cargas importantes sobre el sistema músculo-esquelético, con la consiguiente frecuencia de aparición de cojeras. De hecho, se estima que aproximadamente, un 55-65 % de los animales que abandonan la vida deportiva se debe a la presencia de cojeras. El conocimiento de la locomoción permite, por tanto, comparar las características locomotoras de diferentes poblaciones o razas equinas o de forma individual, estableciendo su relación con el rendimiento deportivo. Además, ayuda a entender los mecanismos implicados en la aparición de lesiones músculo-esqueléticas, a consecuencia de las diferentes demandas del ejercicio, de la conformación o de otros factores externos, como herrado, pistas de trabajo y competición… Además, el estudio de las características locomotoras equinas es un aspecto esencial para el diagnóstico de cojeras y para establecer programas de rehabilitación y entrenamiento.

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE LA LOCOMOCIÓN EQUINA

La locomoción equina resulta de una integración compleja de patrones de movimientos, lineales y de rotación, que surgen a consecuencia de una combinación de fuerzas internas y externas que actúan sobre el cuerpo del caballo. Dentro de las fuerzas internas, cabe destacar las características del sistema músculo-esquelético, tales como la extensibilidad del tendón, la fuerza ósea y muscular. Las fuerzas externas, por el contrario, dependen del medio ambiente, de la interacción del casco con el suelo, efecto de la herradura, tipo de pista… Am-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tabla 80.2 Cambios musculares asociados al entrenamiento y consecuencias fisiológicas durante el ejercicio de estos cambios.

	Observaciones	Consecuencias fisiológicas
Adaptaciones estructurales musculares al entrenamiento		
Transición fibrilar	IIX → IIAX → IIA Al inicio del entrenamiento	
	IIA → I+IIA → I Solo entrenamientos muy prolongados, más de 10 meses	Mayor capacidad oxidativa Menor velocidad de contracción muscular
Muscularización	Aumento de la masa muscular	
Área fibrilar	Descenso del área fibrilar por disminución de fibras IIX	Descenso de la fuerza de contracción muscular
	Aumento en respuesta a determinados tipos de ejercicios (velocidad, salto…)	
Densidad mitocondrial	Aumento	Potenciación aerobia
Adaptaciones bioquímicas musculares al entrenamiento		
Incremento de actividad de enzimas oxidativas	CS, ciclo de Krebs HAD, β-oxidación de lípidos	Uso mayor de lípidos en la resíntesis energética Ahorro de glucógeno Menor producción de lactato
Descenso o ausencia de cambios en actividad de enzimas glucolíticas	PKF, LDH, glucólisis anaerobia	Menor producción de lactato Reducción del flujo energético glucolítico anaerobio
Aumento AMP desaminasa	Solo en entrenamientos de velocidad	Aumento de la rapidez del flujo energético glucolítico anaerobio
Aumento de depósitos de glucógeno intramuscular		Como consecuencia del uso de lípidos
Otras adaptaciones al entrenamiento		
Aumento actividad tamponadora		Menor acidosis muscular
Aumento actividad Na^+-K^+-ATPasa		Menor pérdida de K^+ durante la contracción miofibrilar
Aumento actividad Ca^{2+}-ATPasa		Mejor control liberación y recaptura de Ca^{2+}
Aumento actividad óxido nítrico sintasa		Mejor protección frente a estrés oxidativo

bos grupos de fuerzas son dependientes entre sí.

Las tecnologías actuales permiten la cuantificación de la locomoción equina mediante dos conjuntos de metodologías complementarias, la cinética y la cinemática. La **cinética** estudia la acción de las fuerzas que desencadenan el movimiento, independientemente de las características de este. De esta forma, la cinética evalúa la distribución de la masa y las dimensiones de la fuerza que actúa sobre el caballo en reposo, en la estación y durante el movimiento. Sus principales objetivos son explicar las influencias de las fuerzas sobre el movimiento, tanto en caballos sanos como con patologías músculo-esqueléticas; determinar el coste energético de la locomoción; estudiar los factores implicados en la transición entre aires y los límites de seguridad para las estructuras locomotoras, durante diversos tipos de ejercicio, y su predisposición a la lesión.

La **cinemática** se encarga del estudio de la geometría del movimiento, describiendo la forma en la que un cuerpo (o región corporal) se mueve, sin tener en consideración las fuerzas implicadas en el movimiento.

Técnicas cinéticas de estudio de la locomoción equina

En un intento de cuantificar las fuerzas externas aplicadas al organismo o la aceleración del centro de gravedad, se han diseñado diversos sensores, de presión y de fuerza, que se fijan en el casco o alrededor del miembro, registrando las variaciones de

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

presión y fuerza al impactar en el suelo. Las **placas de fuerza** proporcionan una valoración dinámica, no invasiva y cuantitativa de la amplitud y de la orientación de las fuerzas de contacto con el suelo, transmitidas a través de un miembro, cuando este está apoyado. Representan la suma de las fuerzas generadas con los miembros y con el tronco, y reflejan la aceleración de la masa corporal del caballo. Estas reacciones se determinan en base a los tres componentes ortogonales de la fuerza de reacción en el suelo, vertical, longitudinal y transverso. Las **placas de presión** analizan la fuerza vertical total y la presión durante el apoyo, permitiendo el cálculo de la distribución de presión o de fuerza por unidad de superficie, en una situación estática o dinámica. El inconveniente frente a las placas de fuerza es que, las placas de presión solo cuantifican las fuerzas verticales. No obstante, son muy útiles para analizar el equilibrio del casco.

Cuando se aplican fuerzas tensiles o compresivas sobre un tejido, se producen alargamientos, acortamientos o deformaciones, que se pueden cuantificar mediante **agujas de tensión**, bien usando una sola aguja o una combinación de tres agujas, conformando ángulos de 45º entre ellas. De esta manera, se pueden medir las fuerzas en los 3 ejes corporales. Los usos más importantes de las agujas de presión son la cuantificación de la tensión de un hueso o de un tendón *in vivo*, en relación con la fuerza de reacción o impacto en el suelo; la medición de la fuerza muscular transmitida por los tendones y la evaluación de la deformación del casco bajo diferentes condiciones, con distintas herraduras, pistas, botas y durante varias intensidades y tipos de ejercicio.

Con el mismo objetivo, se han diseñado herraduras y botas con sensores fijados en la circunferencia de apoyo del casco, los cuales determinan los tres componentes de las fuerzas de reacción en el suelo, vertical, longitudinal y transversal.

Un **acelerómetro** detecta y cuantifica las variaciones en aceleración y desaceleración de la superficie a la cual se encuentran fijados, existiendo modelos unidireccionales y triaxiales, en las tres direcciones ortogonales.

La locomoción se produce a partir de la combinación de contracciones musculares dinámicas y estabilizadoras, cuya coordinación fue determinada por la activación de las unidades motoras correspondientes. Cada contracción muscular viene precedida por una actividad eléctrica de las unidades motoras en reposo. La **electromiografía** cuantifica la suma de los cambios eléctricos a través de los sarcolemas. El principal inconveniente de esta técnica es que no permite un estudio integrado del movimiento o de las fuerzas ejercidas durante el movimiento. En la figura 80.6 se presenta un caballo en la cinta rodante, preparado para hacer una electromiografía de superficie.

Técnicas cinemáticas de estudio de la locomoción equina

El análisis cinemático en el caballo permite la cuantificación de los componentes de la locomoción equina de forma visual, usando sistemas de

Figura 80.6 Caballo en una cinta rodante o *treadmill* durante una electromiografía de superficie. (Foto cedida por el Dr. Alfonso Martínez Galisteo, del Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparada, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 80.7 Estudio cinemático de un caballo en la cinta rodante o *treadmill* al paso, mediante un sistema optoelectrónico. (Foto cedida por el Dr. Alfonso Martínez Galisteo, del Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparada, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba).

videografía, analógica o digital, o sistemas optoeléctricos, basados en la emisión o detección de luz infrarroja. El análisis cinemático implica el estudio de parámetros temporales, lineales o de distancia y angulares del movimiento, describiendo las trayectorias de los segmentos corporales y de los ángulos articulares en el espacio, durante un periodo de tiempo (figura 80.7). Para llevar a cabo estos estudios se colocan unos marcadores en determinadas referencias anatómicas.

En la tabla 80.3 se resumen de forma comparativa las características diferenciales de los estudios cinéticos y cinemáticos de la locomoción.

TERMINOLOGÍA DE LA LOCOMOCIÓN EQUINA: FASES DEL TRANCO

Un **aire** es un movimiento automático, rítmico y estrictamente coordinado de los miembros y del cuerpo entero del animal, que resulta en unos movimientos progresivos. Los aires básicos del caballo son paso, trote, ambladura, canter y galope. Existen aires de 2, 3 y 4 tiempos, según el número de impactos que los cascos efectúan sobre el suelo. El ciclo completo de locomoción se denomina **tranco** y se define como la unidad básica de movimiento, repetida, de

Tabla 80.3 Características de la cinética y de la cinemática, aplicadas a la locomoción equina.

Características	Cinética	Cinemática
Qué estudia	Explica la causa del movimiento	Describe el movimiento
Qué cuantifica	Determina las fuerzas, momentos, energía, trabajo, aceleración	Determina trayectorias de movimiento, ángulos, velocidades y aceleraciones
Características del análisis	Rápido	Muy lento y laborioso
Información proporcionada	Información sintetizada	Información muy detallada del movimiento
Metodología de análisis	Análisis físico	Análisis visual
Procedimientos de análisis	Placas de presión, placas de fuerza, agujas de tensión, herraduras y botas con sensores, acelerómero, electromiógrafo	Videografía, digital o analógica, sistemas optoeléctricos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

un miembro individual, comprendiendo desde que el miembro en cuestión apoya en el suelo, hasta el siguiente apoyo del mismo miembro.

En un tranco de locomoción y durante un periodo de tiempo, el miembro permanece en contacto con el suelo (**fase de apoyo**) y, a continuación, el miembro se eleva, sin mostrar apoyo evidente en el suelo (**fase de vuelo o de suspensión**). Por tanto, la duración de un tranco comprende la suma de la duración de las fases de apoyo y de suspensión. La fase de apoyo, a su vez, se divide, en una fase inicial o **fase de desaceleración o de frenado**, que abarca desde el momento del impacto del casco en el suelo hasta que el miembro presenta una posición intermedia en el apoyo, y una **fase de propulsión**, desde el apoyo medio hasta el momento del despegue de las lumbres del casco. La posición media del miembro en la fase de apoyo se considera el momento en el que el metacarpo se encuentra en una posición completamente vertical, en el caso de los miembros torácicos, o cuando el casco se localiza en la vertical de la cadera, en el caso de los miembros pelvianos. Por tanto, la suma de la duración de las fases de desaceleración y de propulsión constituye la duración de la fase de apoyo.

La **frecuencia de tranco** corresponde al número de trancos por unidad de tiempo, siendo la inversa de la **duración de tranco**. La secuencia de movimientos de un miembro torácico durante un tranco al trote se presenta en la figura 80.8.

En algunos tipos de aires, como por ejemplo el galope, existe una fase de apoyo unipodal, en la que tan solo un miembro se encuentra en contacto con el suelo. En otros aires, sin embargo, se produce una sincronización entre un miembro torácico y un miembro pelviano. Esta sincronización se puede llevar a cabo de dos formas diferentes. Durante una **fase de apoyo diagonal**, por ejemplo, el trote, un miembro pelviano y el miembro torácico contralateral están apoyados en el suelo de forma simultánea. En este caso, el par diagonal izquierdo está compuesto por el miembro torácico izquierdo y el miembro pelviano derecho, mientras que el par diagonal derecho está constituido por el miembro torácico derecho y por el miembro pelviano izquierdo. Durante una **fase de apoyo lateral**, como ocurre en la ambladura, existe una sincronización de apoyo en el suelo entre el miembro torácico y pelviano ipsilaterales o del mismo lado.

Muchas veces no existe una sincronización perfecta entre miembros torácicos y pelvianos durante una fase de apoyo diagonal o lateral. En este caso, el periodo de tiempo comprendido entre el contacto en el suelo del miembro pelviano y del torácico recibe el nombre de **localización o apoyo avanzado** (*advanced placement*) o disociación diagonal. Se considera que el apoyo avanzado es positivo cuando el miembro pelviano apoya en el suelo antes que el miembro torácico. La longitud de tranco representa la distancia situada entre dos miembros sucesivos del mismo miembro. El ***overreach*** o también denominado ***over-track*** o **sobrehuella** se define como la distancia entre las huellas del miembro pelviano y torácico ipsilateral. Este valor puede ser positivo, si la huella del miembro pelviano se sitúa delante de la huella del miembro torácico, o negativo, en caso contrario, cuando la huella del miembro pelviano está detrás de la huella del miembro torácico.

El número de líneas definido por las sucesivas huellas o impactos de los cascos en el suelo determina el número de pistas, proporcionando una información cualitativa que caracteriza el movimiento transverso de un aire. Si el caballo se desplaza en un línea recta, el movimiento se produce en dos pistas, ya que el casco de cada miembro pelviano se encuentra en la misma línea que el casco del miembro torácico ipsilateral. En algunos ejercicios de doma, el caballo se mueve en dos, tres o cuatro pistas.

DESCRIPCIÓN DE LOS AIRES DEL CABALLO

El caballo presenta de forma innata diversos aires o patrones de locomoción y, además, el entrenamiento puede mejorar o desarrollar otros aires no naturales. En este apartado solo se van a describir los aires naturales del caballo. De acuerdo con la simetría de la secuencia del movimiento de los miembros, se distinguen dos tipos de aires:

- **Aires simétricos**, en los que cada miembro torácico o pelviano se utilizan de forma similar, con características cinemáticas y cinéticas iguales. Los apoyos de los miembros derechos e izquierdos se producen con un ritmo regular y a periodos de tiempo similares. Los aires simétricos más comunes del caballo son el paso, el trote y la ambladura, que se diferencian entre sí por la velocidad, coordinación entre los miembros torácicos y pelvianos, duraciones relativas de las fases de apoyo y suspensión y la presencia o ausencia de la fase de suspensión.
- **Aires asimétricos**, en los que cada miembro individual funciona cinética y cinemática-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

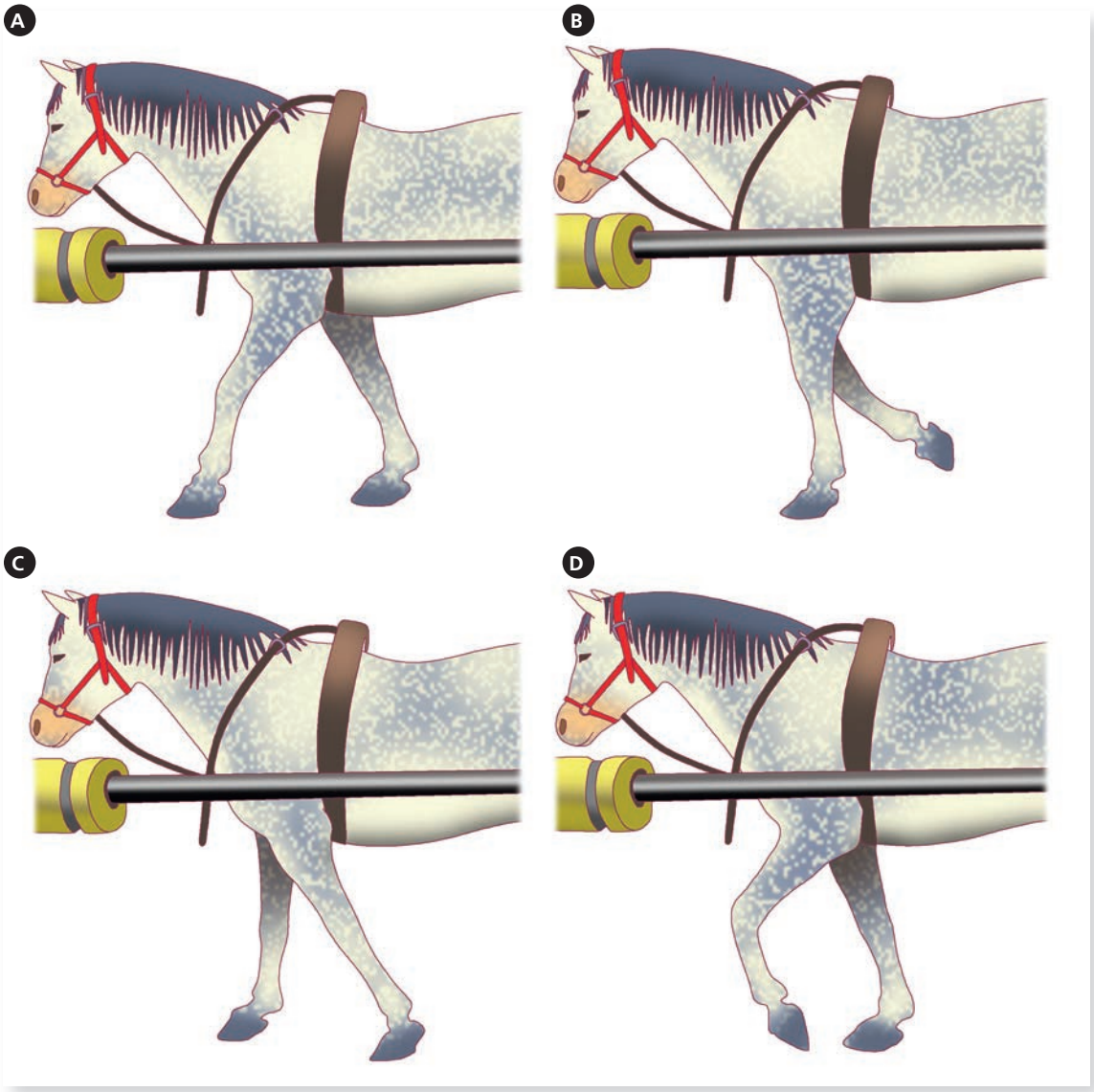


Figura 80.8 Fases del tranco en un caballo en cinta rodante (obsérvese el miembro torácico izquierdo). **a)** Inicio de la fase de apoyo y de su primera fase, fase de desaceleración. **b)** Apoyo medio, final de la fase de desaceleración e inicio de la fase de propulsión. **c)** Final de la fase de apoyo e inicio de la fase de vuelo. **d)** Fase de vuelo.

mente de forma diferente. Existe una fase de apoyo que alterna intervalos de tiempo largos y cortos, de forma rítmica, produciéndose los apoyos en parejas de miembros. En los aires asimétricos, la coordinación entre miembros es más compleja que en un aire simétrico y la fase de suspensión siempre está presente. Los aires asimétricos más comunes en el caballo son el canter y el galope.

En cuestión de aires, el **tiempo** indica el número de impactos en el suelo o apoyos en un tranco de locomoción, bien sean apoyos individuales o apoyos simultáneos de varios miembros.

Aires simétricos

Paso

El paso es un aire simétrico, regular, de baja velocidad, con 4 tiempos y con apoyos independientes de los cuatro miembros. Esto hace que haya una alternancia entre un apoyo tripedal (2 miembros pelvianos / 1 miembro torácico o 2 miembros torácicos / 1 miembro pelviano) y bipedal (pares laterales y diagonales). De este modo, la secuencia de impactos en el suelo o huellas es: miembro pelviano izquierdo / miembro torácico izquierdo / miembro pelviano derecho / miembro torácico derecho (figura 80.9).

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

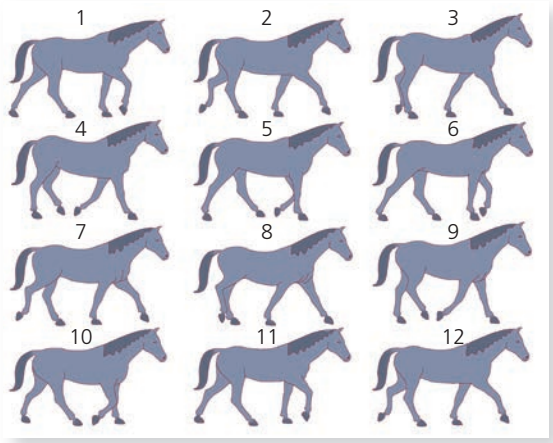


Figura 80.9 Secuencias de movimientos en el paso.

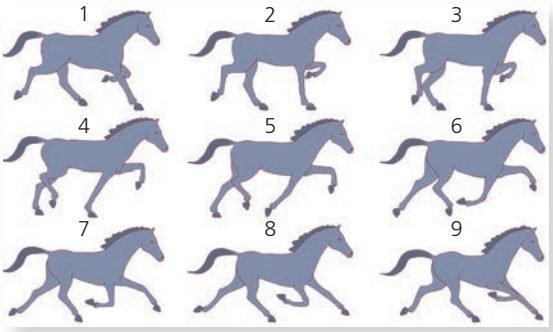


Figura 80.10 Secuencias de movimientos en el trote.

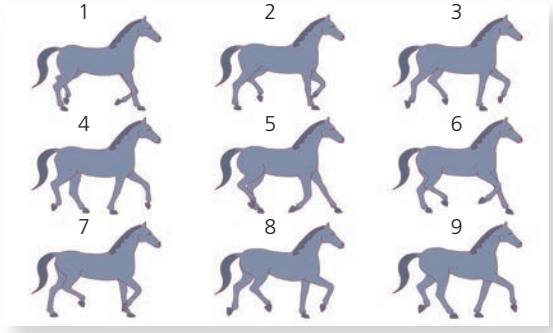


Figura 80.11 Secuencias de movimientos en ambladura.

Si bien de forma teórica estos apoyos son iguales en el tiempo, existen pequeñas variaciones, con un apoyo retrasado o adelantado de los miembros torácicos, modificando su relación con los miembros pelvianos, pero sin afectarse la simetría izquierda-derecha. No existe fase de suspensión al paso. Al aumentar la velocidad, la fase de apoyo individual de los miembros se acorta, la superposición u *overlap* del apoyo de varios miembros se reduce, mientras que la duración del apoyo bipedal se alarga.

Trote

El trote es un aire simétrico, regular, de velocidad media, a dos tiempos, con una fase de apoyo bipedal diagonal. En este aire, se produce un movimiento sincrónico de los miembros diagonales, seguido de una fase de suspensión breve, antes del siguiente apoyo diagonal. Por tanto, la sucesión de apoyos, se produce del siguiente modo: miembro pelviano izquierdo + miembro torácico derecho / suspensión / miembro pelviano derecho + miembro torácico izquierdo / suspensión (figura 80.10).

Al incrementar la velocidad, la sincronía entre miembros torácicos y pelvianos se pierde ligeramente, característica que antes ha sido definida como localización o apoyo avanzado o disociación diagonal. Una disociación positiva se considera deseable en un caballo de doma. Por el contrario, en los caballos trotones de carreras, se produce una disociación diagonal negativa. Este patrón requiere una gran coordinación entre miembros, con un periodo de apoyo corto de un solo miembro torácico, seguido por una fase de apoyo bipedal y una fase de apoyo corta de un solo miembro pelviano.

Ambladura

La ambladura presenta características comunes con el trote, ya que se trata de un aire regular, de velocidad media y a 2 tiempos. La diferencia con el trote consiste en que la sincronía entre los miembros torácicos y pelvianos es lateral, no diagonal. De este modo, la secuencia de apoyos se produce de la siguiente forma: miembro torácico derecho + miembro pelviano derecho / suspensión / miembro torácico izquierdo + miembro pelviano izquierdo / suspensión (figura 80.11).

Aires asimétricos

El canter y el galope hacen referencia al mismo aire, con una diferencia en velocidad, siendo ambos movimientos asimétricos. El canter es un aire a 3 tiempos y a una velocidad inferior al galope. El galope se lleva a cabo a una velocidad superior y a 4 tiempos. Al tratarse de movimientos asimétricos, cada miembro recibe un nombre diferente. Así, el miembro adelantado (*leading limb*) es el último de los pares de miembros que concluye la fase de apoyo, mientras que el contralateral recibe el nombre

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

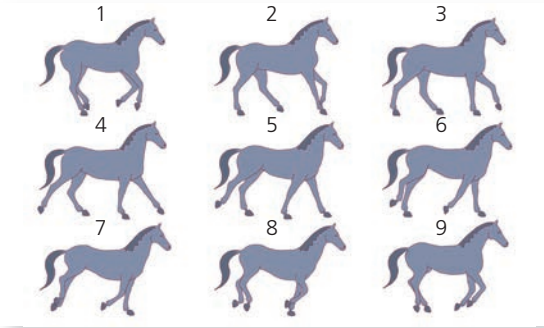


Figura 80.12 Secuencias de movimientos en canter.

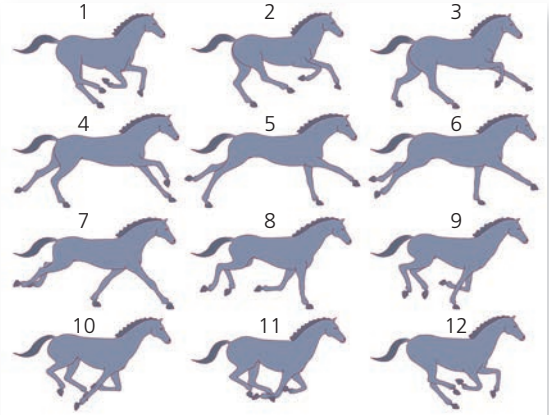


Figura 80.13 Secuencias de movimientos en galope.

de miembro atrasado (*trailing limb* o *non-lead limb*). Tanto en el canter como en el galope existen dos secuencias diferentes de movimientos, a mano derecha y a mano izquierda. La secuencia de eventos se haría del siguiente modo: 1) apoyo del miembro pelviano atrasado; 2) apoyo simultáneo del miembro pelviano adelantado y del miembro torácico atrasado; 3) despegue del miembro pelviano atrasado; 4) apoyo miembro torácico adelantado; 5) despegue del miembro torácico atrasado; 6) despegue del miembro torácico adelantado; 7) fase de suspensión de los 4 miembros e 7) inicio de un nuevo tranco, con el apoyo del miembro pelviano atrasado (fase 1).

El **canter** presenta una secuencia muy similar a la del galope, pero el miembro pelviano atrasado y el miembro torácico adelantado dejan el suelo de forma simultánea (figura 80.12).

El **galope** es un aire asimétrico, de alta velocidad, a 4 tiempos. Existen dos secuencias de movimientos, denominadas galope transverso y rotatorio. El caballo utiliza habitualmente el galope transverso, con una secuencia de apoyos de este modo, cuando el animal galopa a mano derecha: miembro pelviano izquierdo / miembro pelviano derecho / miembro torácico izquierdo / miembro torácico derecho / suspensión.

De una forma más detallada, la secuencia de movimientos en un galope transverso sería así: 1 y 2) apoyo del miembro pelviano atrasado; 3) apoyo del miembro pelviano adelantado; 4) despegue del miembro pelviano atrasado; 5) apoyo del miembro torácico atrasado; 6) despegue del miembro pelviano adelantado; 7) apoyo del miembro torácico adelantado; 8) despegue del miembro torácico atrasado; 9 y 10) despegue del miembro torácico adelantado; 11) fase de suspensión y 12) de nuevo fase 1, apoyo del miembro pelviano atrasado, inicio de un nuevo tranco (figura 80.13).

El caballo utiliza con menos frecuencia el galope rotatorio, generalmente cuando va a cambiar de mano o cuando existe fatiga muscular.

En el canter y en el galope, existe un **acoplamiento entre locomoción y respiración**. La inspiración comienza al principio de la fase de suspensión y finaliza al apoyar el miembro torácico atrasado. Por tanto, la espiración se produce durante la fase de apoyo de ambos miembros torácicos. En el paso, trote y ambladura, aunque puede producirse este acoplamiento, no es obligatorio ni constante.

El **salto** se considera un tranco de galope con características especiales, en el cual la fase de salto es una larga disociación diagonal. La secuencia de apoyos se lleva a cabo del siguiente modo: aproximación al obstáculo / miembro pelviano atrasado / miembro pelviano adelantado en el despegue / miembro torácico atrasado / miembro torácico adelantado en la caída.

Para concluir, hay que realizar tres consideraciones. En primer lugar, se producen variaciones asociadas a la velocidad dentro de cada aire. En segundo lugar, la fatiga también modifica el aire, dependiendo del caballo y, sobre todo, de la duración del ejercicio. En tercer lugar, aunque las cintas rodantes o *treadmills* se han utilizado para analizar los movimientos del caballo, los datos obtenidos no son completamente extrapolables a la pista (al menos cuando la cinta está plana, sin inclinación), debido a que la cinta rodante se desplaza mediante un motor que favorece el movimiento del caballo, reduciendo su gasto energético. Finalmente, la edad y el entrenamiento también modifican el patrón locomotor del caballo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Castejón, F.; Trigo, P.; Muñoz, A. y Riber, C. "Uric acid responses to endurance racing and relationships with performance, plasma biochemistry and metabolic alterations". *Equine Vet. J*. 2006; 36: 70-73.
- Gregory, B. "The biomechanics of equine locomotion". En *The athletic horse: principles and practice of equine sports medicine*. 2ª ed., 2014. Hodgson, D.R.; McKeever, K.H.; McGowan, C. Elsevier.
- Muñoz, A.; Cuesta, I.; Riber, C.; Gata, J.; Trigo, P. y Castejón, F.M. "Trot asymmetry in relation to physical performance and metabolism in equine endurance rides". *Equine Vet. J*. 2006; 36: 50-54.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Santisteban, R.; Lucas, R.G.; Castejón, F.M. "Effect of training duration and exercise on blood-borne substrates, plasma lactate and enzyme concentrations in Andalusian, Anglo-Arabian and Arabian breeds". *Equine Vet. J*. 2002; 34: 245-251.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Santisteban, R.; Rubio, M.D.; Aguera, E.I. y Castejón, F.M. "Cardiovascular and metabolic adaptations in horses competing in cross-country events". *J. Vet. Med. Sci.* 1999; 61(1): 13-20.
- Muñoz, A.; Santisteban, R.; Rubio, M.D.; Aguera, E.I.; Escribano, B.M. y Castejón, F.M. "Locomotor, cardiocirculatory and metabolic adaptations to training in Andalusian and Anglo-Arabian horses". *Res. Vet. Sci*. 1999; 66(1): 25-31.
- Muñoz, A.; Santisteban. R.; Rubio, M.D.; Riber, C.; Aguera, E.I. y Castejón, F.M. (1999). "Locomotor response to exercise in relation to plasma lactate accumulation and heart rate in Andalusian and Anglo-Arabian horses". *Vet. Res. Commun*. 1999; 23(6): 369-384.
- Riber, C.; Cuesta, I.; Muñoz, A.; Gata, J.; Trigo, P. y Castejón, F.M. "Equine locomotor analysis on vet-gates in endurance events". *Equine Vet. J.* 2006; 36: 55-59.
- Rivero, J.L. "A scientific background for skeletal muscle conditioning in equine practice". *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2007; 54: 321- 332.
- Rivero, J.L. y Piercy, R.J. "Muscle physiology: responses to exercise and training". En *Equine sports medicine and surgery*. 2ª ed., 2014. Hinchcliff, K.W.; Kaneps, A.J.; Geor, R.J. (eds.). Saunder Elsevier.
- Trigo, P.; Castejón, F.; Riber, C. y Muñoz, A. "Use of biochemical parameters to predict metabolic elimination in endurance rides". *Equine Vet. J.* 2010; 38: 142-146.
- Valberg, S.J. "Muscle anatomy, physiology and adaptations to exercise and training". En *The athletic horse: principles and practice of equine sports medicine*. 2ª ed., 2014. Hodgson, D.R.; McKeever, K.H. y McGowan, C. Elsevier.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 81

Regulación neuroendocrina del ejercicio y el entrenamiento

Ana Muñoz Juzado

Contenidos:

- **Hipófisis.**
- **Tiroides.**
- **Paratiroides.**
- **Glándulas adrenales.**
- **Páncreas.**
- **Riñón.**
- **Sistema cardiovascular.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

El ejercicio físico requiere una respuesta integrada de los diversos sistemas corporales (respiratorio, cardiovascular, músculo-esquelético, piel, renal y de diversos órganos digestivos). Una integración funcional de estos sistemas es esencial para captar y transportar el oxígeno desde la atmósfera hasta las fibras musculares. En estas fibras se producirá la resíntesis de energía para la contracción muscular y, por tanto, para el movimiento del atleta equino.

La coordinación de estos sistemas, especialmente los ajustes respiratorios y cardiovasculares, se producen de forma rápida al comenzar el ejercicio. En esta respuesta inicial interviene el sistema nervioso, con modificaciones en el tono autonómico (incremento del tono simpático, descenso del tono parasimpático). Un ejercicio con una duración superior a varios segundos requiere unos mecanismos de regulación más estrictos y sofisticados, consistentes en la liberación de hormonas que intentan mantener la homeostasia interna para una función celular óptima. Esta regulación es más lenta que la nerviosa, ya que implica la síntesis y liberación de hormonas que serán transportadas a otros tejidos a través del sistema circulatorio, desencadenando una respuesta frente a las alteraciones inducidas por el ejercicio. Algunos de estos mecanismos de control siguen manteniendo su actividad tras el cese de la actividad física, para promover la recuperación del equilibrio hidroelectrolítico y de las reservas energéticas celulares.

En este capítulo se describen las principales glándulas y hormonas sintetizadas por ellas, con una función relevante durante un ejercicio puntual o agudo, durante un ejercicio crónico o entrenamiento y/o durante la recuperación.

HIPÓFISIS

Las hormonas hipofisarias con funciones relevantes en el ejercicio y/o entrenamiento se sintetizan en los lóbulos anterior y posterior. El lóbulo anterior de la hipótesis produce las hormonas somatotropina u hormona del crecimiento (GH), tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH), adrenocorticotropina (ACTH) y endorfinas. En el lóbulo posterior se almacenan la arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética y la oxitocina.

Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis

Somatotropina u hormona del crecimiento

La concentración de somatotropina (ST) u hormona del crecimiento (GH) aumenta en respuesta al ejercicio, según su intensidad y duración. La intensidad de ejercicio se puede expresar en base al consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), cantidad máxima de oxígeno que el organismo es capaz de extraer desde el medio ambiente. Se necesita un ejercicio de duración superior a 10 minutos, con una intensidad mínima del 50-70 % de VO_{2max}, para inducir un incremento de GH en sangre. Esta elevación es más intensa cuando se realizan cargas repetidas de ejercicio y persiste durante el periodo de recuperación.

La liberación de GH favorece la síntesis proteica, reduce la degradación de proteínas celulares y aumenta la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y la utilización de lípidos para la resíntesis energética. Por tanto, su actuación proporciona una fuente energética importante, sobre todo tras el ejercicio (lipólisis), y beneficia la musculación, al regular la síntesis y degradación de los aminoácidos. La GH se libera de forma pulsátil en el caballo y se ha demostrado que el sobreentrenamiento, es decir, un entrenamiento excesivo con efectos perjudiciales sobre el rendimiento deportivo y sobre la salud del atleta, altera los pulsos de liberación de esta hormona.

La administración de GH en potros previene la desmineralización ósea que estos animales experimentan al inicio del entrenamiento, especialmente cuando se trata de un entrenamiento para carreras de velocidad. No parece existir ningún beneficio de la administración de GH en la reducción del riesgo de lesiones de tejidos blandos (tendón, ligamento).

Tirotropina u hormona estimulante del tiroides

Los ejercicios de intensidad leve a moderada no parecen provocar cambios significativos en las concentraciones de tirotropina (TSH). Por el contrario, a intensidades superiores a 50-60 % $VO_{2máx}$, existe una liberación incrementada de TSH. Además, la secreción de esta hormona se eleva

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

sustancialmente cuando el ejercicio supera los 40 minutos de duración. Esta respuesta coincide con la que experimentan otras hormonas que intervienen en la regulación metabólica. Se trata, por tanto, de un mecanismo que propicia la movilización de substratos energéticos durante el ejercicio, reduciendo el riesgo de fatiga.

En atletas humanos, se ha observado que el entrenamiento favorece la liberación de TSH, como reflejo de un aumento de la función metabólica. No obstante, no existen datos sobre la respuesta de la TSH al entrenamiento en el caballo.

Adrenocorticotropina u hormona adrenocorticotropa

El ejercicio, como factor estresante, condiciona una activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. La activación de este eje se inicia con la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde el hipotálamo. Este factor neuroendocrino, junto con la arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH), controlan la liberación de adrenocorticotropina (ACTH).

La ACTH, por un lado, regula la secreción de cortisol en la corteza adrenal, siendo esta una de sus funciones más importantes durante el ejercicio. Además, presenta efectos extra-adrenales, consistentes en estimular la captación de glucosa y de aminoácidos en el músculo esquelético y favorecer la lipólisis en los adipocitos.

El ejercicio, independientemente de sus características de intensidad y de duración, origina una elevación de las concentraciones de ACTH en sangre. Existe un incremento curvilíneo con la velocidad de ejercicio, respuesta que parece estar muy correlacionada con el aumento de catecolaminas y de lactato, que también presentan un crecimiento exponencial. No obstante, cuando la intensidad del ejercicio es superior al 80 % $VO_{2máx}$, las concentraciones de ACTH en sangre crecen de forma lineal. Una vez concluido el ejercicio, los niveles de ACTH regresan a los basales en un periodo de 60 a 120 minutos.

La acción del entrenamiento sobre la ACTH, así como la respuesta del cortisol a la ACTH, no están bien definidas en el caballo, ya que los cambios que se han descrito durante el entrenamiento son similares a los observados en animales con estrés crónico y sobreentrenamiento. En caballos entrenados y sobreentrenados, se ha descrito tanto una mayor como una menor sensibilidad adrenal, consistente en una liberación incrementada o reducida de cortisol en respuesta a la ACTH.

Endorfinas

Se ha sugerido que la liberación de endorfinas, sustancias muy similares a los opiáceos, permitiría al caballo adaptarse mejor al ejercicio, particularmente al ejercicio intenso o de velocidad. La liberación de estas hormonas podría favorecer la tolerancia a un incremento progresivo de intensidad o de duración, que es necesario durante un programa de entrenamiento. Las concentraciones sanguíneas se elevan en sangre cuando se supera la intensidad del 60 % $VO_{2máx}$, alcanzándose los valores máximos conforme aparece la fatiga.

Otras hormonas sintetizadas en el lóbulo anterior de la hipófisis, tales como la hormona folículo-estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la prolactina, tienen una gran importancia en la fisiología reproductiva y, en principio, no parecen tener mucho efecto sobre la actividad física. Sin embargo, en atletas humanos se ha visto que un entrenamiento prolongado e intenso altera la liberación de estas hormonas, modificando los ciclos reproductores normales. Este cambio sería importante en el caballo, debido a la existencia de sementales y yeguas que, tras competir durante muchos años, pasan a adquirir una función reproductiva.

Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis

Arginina vasopresina u hormona antidiurética

La arginina vasopresina (AVP) se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en las terminaciones nerviosas del lóbulo posterior de la hipófisis. Es una hormona esencial en la regulación de la función cardiovascular y del equilibrio hidroelectrolítico durante el ejercicio y en la recuperación.

Dentro de las principales funciones de la AVP durante un ejercicio físico se encuentran la vasoconstricción, la reducción del aclaramiento del agua libre, y el estímulo de la sed y de la absorción de sodio y agua en el intestino grueso. Otras acciones, con menor relevancia durante el ejercicio, son el aumento de la actividad del plasminógeno tisular y de la actividad fibrinolítica. Los principales factores implicados en la liberación de AVP son tres: 1) incremento de la tonicidad extracelular, controlada por los osmorreceptores hipotalámicos; 2) descenso de la volemia, regulada por los

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

barorreceptores cardiopulmonares; 3) disminución de la presión arterial, regulada por los barorreceptores arteriales.

En el caballo, se ha estudiado la evolución de las concentraciones sanguíneas de AVP durante diferentes tipos de ejercicio. Durante un ejercicio progresivo, es decir, cuando se va incrementando la velocidad de forma gradual, se ha observado que las concentraciones de AVP en sangre se elevan de forma exponencial, sin lograrse un estado estacionario o constante. Esta respuesta se ha asociado con modificaciones en la presión sanguínea. Sin embargo, cuando el caballo realiza un ejercicio de intensidad de leve a moderada (es decir submáximo, con intensidad 40-60 % $VO_{2máx}$), las concentraciones de AVP no se elevan hasta pasados los 20-40 minutos de ejercicio. Existen dos justificaciones para este retraso en la liberación de AVP. En primer lugar, al comenzar el ejercicio, el caballo moviliza una gran cantidad de sangre almacenada en el bazo, de 6 a 12 l. Esta contracción esplénica condiciona una sobrecarga de volumen sanguíneo e hipertensión arterial. En segundo lugar, el aumento de AVP se produce cuando existe una reducción de la volemia, a consecuencia de las pérdidas hídricas ligadas a la termólisis o disipación de calor. El mecanismo esencial de eliminación de calor en el caballo es la sudoración. Un caballo puede producir entre 10-15 l de sudor por hora de ejercicio (en función de las condiciones ambientales de temperatura y humedad), con concentraciones de electrolitos similares o superiores a las sanguíneas; es decir, es un sudor isotónico a hipertónico. El caballo necesita un tiempo de ejercicio hasta que entren en funcionamiento los mecanismos de sudoración y de ahí el retraso en la liberación de AVP en ejercicios prolongados. Así, la deshidratación y la hipovolemia son los principales determinantes de la liberación de AVP en respuesta a un ejercicio de intensidad submáxima y duración prolongada. De hecho, se han descrito concentraciones sanguíneas de AVP significativamente superiores a los basales, en caballos que participan en pruebas de resistencia (maratón o *raid*). Por otro lado, los caballos que son eliminados de la competición por deshidratación patológica y extenuación o fatiga intensa presentan valores superiores de AVP en comparación con aquellos animales que finalizan la competición de forma correcta. También se ha demostrado que cuando un atleta equino inicia una competición con un estado de deshidratación, las concentraciones sanguíneas de AVP son más elevadas que cuando tiene un estado de hidratación correcto (animales euhidratados). Sin embargo, el incremento que experimentan las concentraciones de AVP en animales deshidratados y euhidratados en respuesta a un ejercicio es similar.

La evolución de las concentraciones de AVP en caballos de *raid* o resistencia se presentan en la figura 81.1.

En atletas humanos, se sabe que el entrenamiento modifica la respuesta de la AVP al ejercicio físico. Hasta este momento, en el caballo no se ha evaluado el efecto del entrenamiento en las concentraciones de AVP y la respuesta de la AVP a un ejercicio agudo tras el entrenamiento.

TIROIDES

Las hormonas tiroideas, T3 o triyodotironina y T4 o tiroxina, regulan el metabolismo basal y en ejercicio. Además, la calcitonina, también producida por el tiroides, está implicada en la regulación del metabolismo del calcio. El calcio es un mineral esencial en la remodelación ósea que se produce durante el entrenamiento, especialmente cuando se entrenan potros en crecimiento para carreras de velocidad. También se ha observado que las concentraciones sanguíneas de calcitonina se modifican en animales jóvenes que experimentan fracturas en competición. No existe demasiada información sobre el efecto del ejercicio y el entrenamiento en las concentraciones de calcitonina en el caballo.

Triyodotironina y tiroxina

Como se ha descrito con anterioridad, la actividad física condiciona una liberación incrementada de TSH y, como resultado, se elevan las concentraciones circulantes de T3 y T4. Estos aumentos de las concentraciones sanguíneas de las hormonas tiroideas se han observado tras ejercicios intensos y de corta duración. Por el contrario, en caballos de resistencia se ha descrito un descenso transitorio de las concentraciones sanguíneas de T3 y T4.

PARATIROIDES

La hormona paratiroidea (PTH), sintetizada en la glándula paratiroides, ha sido medida durante el ejercicio físico como biomarcador del metabolismo óseo. La actividad física y el entrenamiento incrementan el metabolismo y la remodelación ósea, especialmente en animales jóvenes. Hasta este momento, los resultados de los efectos del ejercicio sobre las concentraciones de PTH en el caballo no son concluyentes. En caballos trotones, no se han encontrado variaciones en los niveles de PTH en sangre ni

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

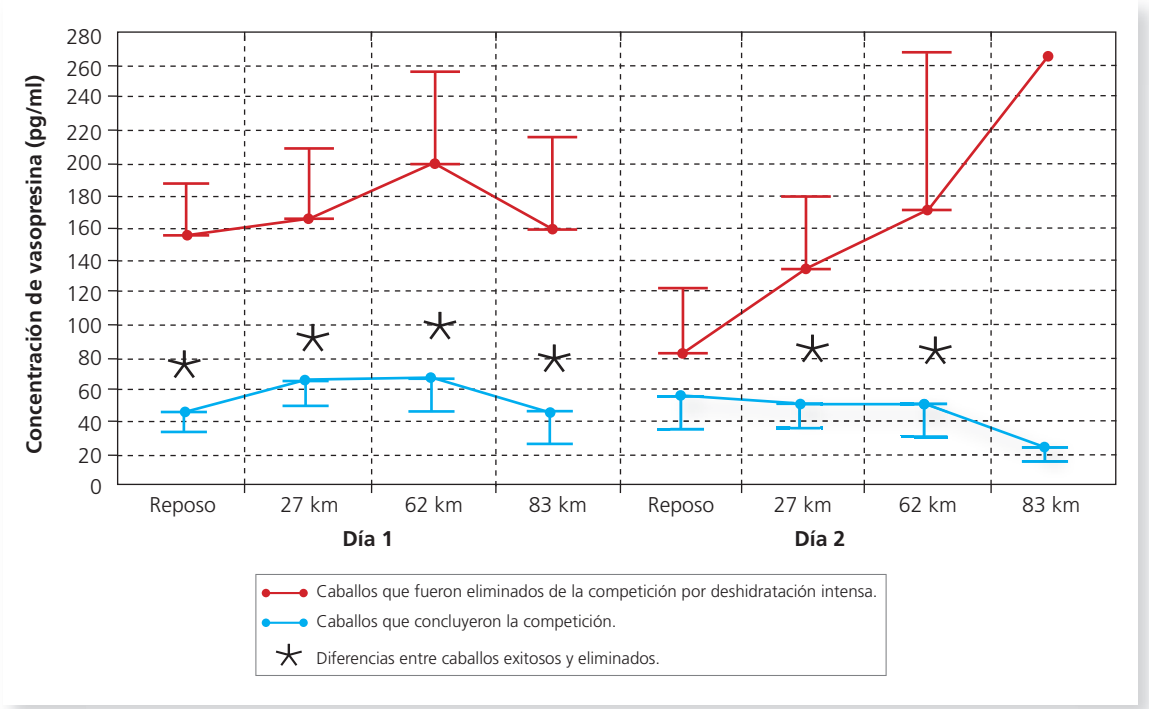


Figura 81.1 Concentraciones de arginina vasopresina (AVP) en caballos de raid que compitieron en una prueba de dos días, recorriendo 83 km cada día.

en respuesta al ejercicio ni tras un programa de entrenamiento. Sin embargo, en caballos de resistencia en competición, se ha observado que, mientras que algunos animales experimentan un incremento de PTH, otros muestran una reducción de la misma.

GLÁNDULAS ADRENALES

Las glándulas adrenales sintetizan hormonas con funciones fisiológicas esenciales durante el ejercicio y el entrenamiento. Así, en la médula adrenal se producen las catecolaminas, imprescindibles durante la adaptación inicial rápida a un ejercicio. La corteza adrenal sintetiza la aldosterona, con una actividad relevante en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y la presión sanguínea, y los corticoides, grandes reguladores de la actividad metabólica.

Catecolaminas (noradrenalina y adrenalina)

El sistema nervioso simpático (SNS) desempeña una función primordial en la regulación neuroendocrina del ejercicio, especialmente al inicio de una actividad física y en ejercicios máximos de corta duración. La respuesta del SNS se concreta en la liberación de noradrenalina, desde las terminaciones nerviosas simpáticas, y la liberación sistémica de noradrenalina y adrenalina, desde la médula adrenal. A pesar de que la activación simpática se produce incluso antes de comenzar el ejercicio (proceso conocido como respuesta anticipatoria al ejercicio, consistente en una respuesta de estrés agudo), no se detectan concentraciones incrementadas de catecolaminas en sangre hasta que la intensidad de la actividad no supera el 50-70 % $VO_{2máx}$.

Se ha observado que durante un ejercicio incremental, la elevación de las concentraciones de catecolaminas en sangre es exponencial, siguiendo un patrón muy similar al del lactato sanguíneo. El lactato es un metabolito de las vías glucolíticas anaerobias, que se produce a partir del piruvato cuando la intensidad de ejercicio es elevada. Se sabe que la respuesta de la adrenalina y de la noradrenalina presentan diferentes patrones temporales, ya que las variaciones en las concentraciones de noradrenalina se inician a intensidades de ejercicio inferiores que las de la adrenalina.

En la figura 81.2, se presenta un esquema de las numerosas funciones de las catecolaminas durante el ejercicio. La actividad de estas hormonas afecta a la funcionalidad respiratoria, cardiovascular, hematológica, músculo-esquelética, metabólica y de termorregulación.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

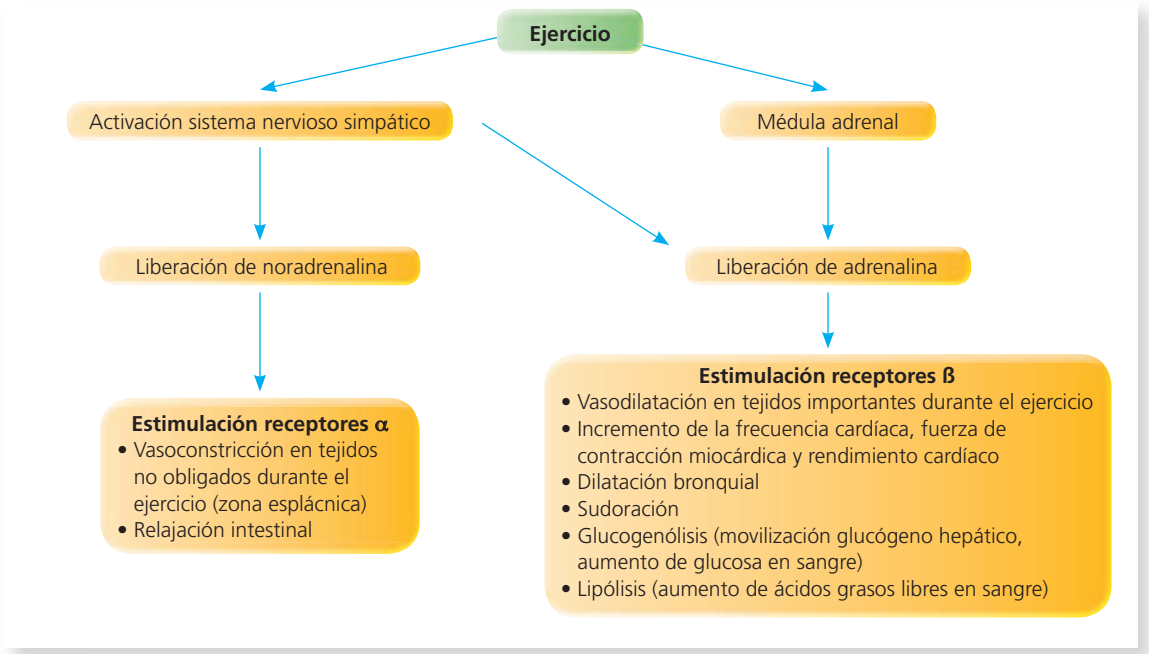


Figura 81.2 Funciones fisiológicas de la secreción de catecolaminas durante el ejercicio.

Acciones sobre la función respiratoria. Al inicio del ejercicio, y por la activación de los receptores β-adrenérgicos, se produce una relajación de la musculatura lisa de la tráquea y bronquios. Esto da lugar a un incremento del diámetro de las vías respiratorias y una reducción de su resistencia, de manera que se favorece el movimiento respiratorio.

Acciones sobre la función cardiovascular. La liberación de catecolaminas condiciona un aumento de la frecuencia cardíaca, fuerza de contracción miocárdica y rendimiento cardíaco. Una función con una gran importancia durante el ejercicio es la modificación del flujo sanguíneo hacia los diversos territorios orgánicos. Las catecolaminas contribuyen a la vasoconstricción hacia tejidos no relevantes durante el ejercicio físico, como la zona esplácnica (vísceras abdominales), mientras que inducen un aumento del flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético (para la contracción muscular y el movimiento) y hacia los lechos vasculares cutáneos (para la termorregulación por sudoración).

Acciones hematológicas. Las catecolaminas actúan en la contracción del bazo, liberando entre 6 y 12 l de sangre rica en hematíes hacia la circulación. Esta 'autotransfusión' que el caballo experimenta durante el ejercicio condiciona un aumento importante en la capacidad de transporte de oxígeno desde los pulmones hasta el músculo en contracción.

Acciones musculares. Además de favorecer la afluencia de sangre hacia el músculo activo, las catecolaminas facilitan la transmisión neuromuscular y estimulan la contracción de las fibras musculares de contracción rápida.

Acciones metabólicas. A través de la activación de los receptores β-adrenérgicos, las catecolaminas promueven el desdoblamiento del glucógeno hepático y muscular. Además, incrementan la actividad de la enzima lipasa hormono-sensible, aumentando la lipólisis. El resultado de estas acciones es el aumento de las concentraciones en sangre de glucosa y de ácidos grasos libres, que serán transportados hasta las fibras musculares activas para la resíntesis de energía.

El entrenamiento altera el número de receptores adrenérgicos y la sensibilidad de los diferentes tejidos a las catecolaminas, con incrementos marcados de estos receptores en el músculo esquelético y en el músculo liso bronquial y vascular.

Aldosterona

El mineralocorticoide aldosterona es una hormona imprescindible en la regulación de la homeostasis electrolítica en el caballo de deporte, formando parte del eje renina-angiotensina-aldosterona. La liberación de aldosterona desencadena un aumento de la absorción de sodio y cloro y de la excreción de potasio en los túbulos renales. Además, favorece

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

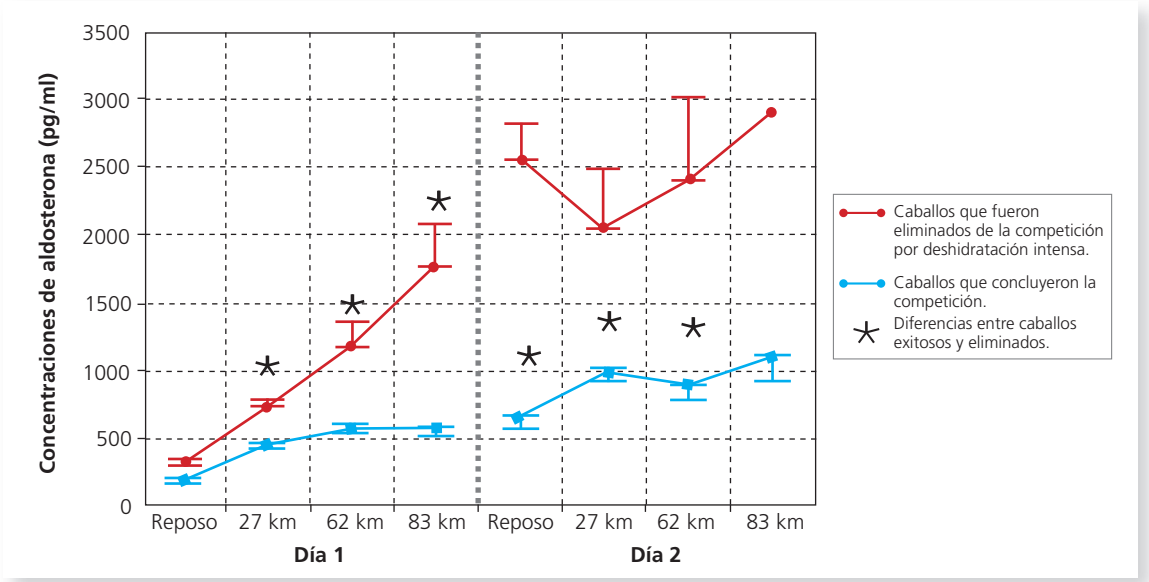


Figura 81.3 Concentraciones de aldosterona en caballos de raid que compitieron en una prueba de dos días, recorriendo 83 km cada día.

la absorción de agua y electrolitos desde el aparato digestivo, fundamentalmente desde el colon. El caballo en ejercicio mantiene su temperatura corporal mediante la termólisis por sudoración y esto lleva implícito una gran pérdida de electrolitos, que es compensada parcialmente por la actuación de la aldosterona.

Los factores implicados en la liberación de la aldosterona son la reducción de las concentraciones de sodio, el incremento en plasma de H^+, potasio y/o ACTH y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. En el caballo en ejercicio, los mecanismos más importantes involucrados en el aumento de secreción de aldosterona son, por un lado, la liberación de renina, con la consiguiente activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y, por otro lado, el incremento de las concentraciones de potasio en sangre.

Las concentraciones sanguíneas de la aldosterona presentan cambios diferentes según el tipo de ejercicio. Existe una relación lineal entre velocidad y concentración de aldosterona durante un ejercicio de intensidad creciente, por lo menos hasta una velocidad de 10 m/s. Durante un ejercicio prolongado, como una competición de resistencia, los caballos experimentan elevaciones notables de aldosterona. Estos incrementos son más intensos en animales deshidratados y con alteraciones electrolíticas. Un hecho interesante es que la aldosterona permanece elevada hasta el día siguiente a la competición. Esta elevación persistente favorece la sensación de sed y la absorción de sodio y agua desde el riñón y el aparato digestivo, por lo que facilitaría que el animal recuperara su estado hidroelectrolítico tras una competición prolongada.

En la figura 81.3 se muestra la evolución de las concentraciones de aldosterona en caballos de resistencia durante una competición de 2 días de duración.

El entrenamiento, sobre todo para resistencia, da lugar a un incremento de las concentraciones de aldosterona. De este modo, se favorece la reabsorción renal de agua y de sodio, resultando en una expansión de la volemia. Se trata de un mecanismo de protección de los atletas de resistencia (tanto humanos, como equinos), durante los ejercicios prolongados frente a las pérdidas hídricas por la sudoración. Así, se reducirían los riesgos asociados a la hiperviscosidad sanguínea durante el ejercicio.

Corticoides

El principal glucocorticoide en el caballo es el cortisol, si bien en sangre también existen pequeñas cantidades de otros corticoides, tales como cortisona, corticosterona y deoxicorticosterona. La liberación de cortisol presenta un ritmo circadiano, con valores máximos en el caballo entre las 6:00 h y las 10:00 h de la mañana.

Los efectos funcionales del cortisol en el caballo de deporte se engloban en dos categorías: 1) movi-

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

lización de substratos energéticos y 2) modulación de la respuesta inmune.

Movilización de sustratos energéticos. El cortisol aumenta la gluconeogénesis hepática y la lipólisis. Además, reduce el uso de glucosa en tejidos periféricos, ahorrando su utilización para el sistema nervioso central. Esta acción es un mecanismo de defensa frente a la fatiga central durante un ejercicio prolongado. Por otro lado, el cortisol incrementa el catabolismo proteico. Los aminoácidos liberados quedan disponibles como fuente energética durante el ejercicio. Pero más importante aún, estos aminoácidos pueden usarse durante la recuperación para la recuperación muscular y para la resíntesis de enzimas implicadas en las rutas metabólicas.

Modulación de la respuesta inmune. El cortisol posee una acción antiinflamatoria potente, que se considera beneficiosa para el atleta. La respuesta adaptativa a un entrenamiento consiste en inducir una disrupción de la estructura y función de las fibras musculares, asociada a desdoblamiento de proteínas, consumo de sustratos energéticos y remodelación funcional. La inmunosupresión por el cortisol y sus efectos antiinflamatorios permiten un daño muscular pequeño y controlado, necesario para la remodelación muscular por entrenamiento.

Como se ha comentado anteriormente, el ejercicio induce la liberación de ACTH y, de forma secundaria, se elevan las concentraciones de cortisol. El grado de incremento de esta hormona depende en mayor grado de la duración, que de la intensidad de la actividad física. Por este motivo, las concentraciones más altas se han encontrado en caballos tras competiciones de *raid*, seguidas de concurso completo de equitación. Las pruebas de doma, salto de obstáculos y carreras de velocidad desencadenan una liberación inferior de cortisol. Además, se sabe que los animales más experimentados, sobre todo en doma y salto, responden al ejercicio con elevaciones menores de ACTH y de cortisol, en comparación con caballos noveles. Los niveles más altos de cortisol se observan dentro de los primeros 5-10 minutos de recuperación tras un ejercicio intenso y dentro de los 30 minutos de recuperación tras un ejercicio prolongado.

En los últimos años, se ha sugerido que los caballos de carreras sometidos a un entrenamiento muy estresante e intenso pueden experimentar un descenso de ACTH y de cortisol basal. Además, el incremento de las concentraciones de estas dos hormonas durante el ejercicio es inferior al esperado. Se piensa que estos atletas podrían desarrollar una falta de funcionalidad, agotamiento o insuficiencia adrenal en respuesta a un entrenamiento excesivo o sobreentrenamiento, con resultados negativos sobre su rendimiento en carreras.

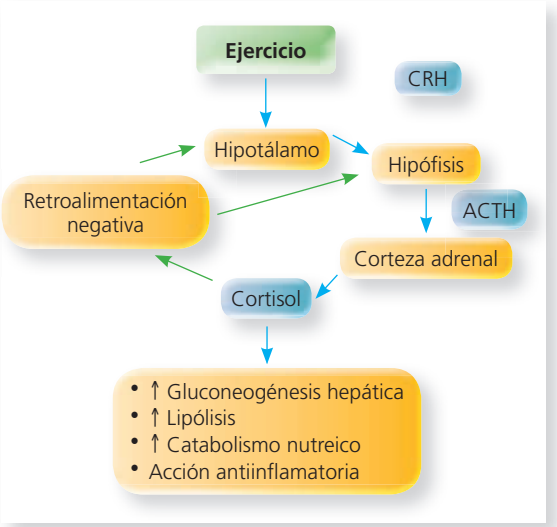


Figura 81.4 Funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal durante el ejercicio.

En la figura 81.4 se presenta el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que concluye con la regulación de la liberación de cortisol.

PÁNCREAS

Las hormonas pancreáticas que desempeñan funciones relevantes durante el ejercicio son la insulina y el glucagón.

Insulina

El ejercicio físico suprime la liberación de insulina cuando se sobrepasa una intensidad del 50-60 % $VO_{2máx}$. Como se ha descrito anteriormente, esta intensidad de ejercicio supone también el umbral de liberación de catecolaminas. Por tanto, existe una conexión entre la activación del SNS y los cambios en la secreción de insulina durante el ejercicio. Desde un punto de vista funcional, estas modificaciones permiten al caballo mantener la glucemia durante el ejercicio al activar la gluconeogénesis. Aunque durante el ejercicio las fibras musculares no dependen de la insulina para la captación de glucosa, la reducción en la liberación de esta hormona reduce el riesgo de hipoglucemia, que puede ser una causa de fatiga en ejercicios de resistencia. Por otro lado, la insulina aumenta la lipólisis en el tejido adiposo, ya que actúa como inhibidor de la lipasa sensible a la insulina.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Por el contrario, las concentraciones de insulina durante la recuperación –1 hora aproximadamente tras terminar el ejercicio– se elevan, superando incluso los niveles basales. Debido a su importante función anabólica, la insulina favorece la introducción de aminoácidos en el músculo, sintetizando proteínas.

El entrenamiento altera la respuesta de la insulina al ejercicio, incrementando la capacidad de síntesis de glucógeno durante la recuperación.

Glucagón

El glucagón es una hormona imprescindible para la movilización de sustratos durante el ejercicio, al estimular la gluconeogénesis e inhibir la glucogénesis. La acción del glucagón en el mantenimiento de la glucemia es esencial en ejercicios prolongados de resistencia, en los que la hipoglucemia se asocia a fatiga. En definitiva, el glucagón desempeña funciones antagónicas a la insulina durante un ejercicio.

La concentración de glucagón permanece elevada hasta 24 horas post-ejercicio. Debido a sus efectos catabólicos, incrementa la captación hepática de aminoácidos y la degradación de proteínas para la gluconeogénesis.

La regulación endocrina de la glucemia durante el ejercicio y la recuperación se resume en la figura 81.5.

Otras hormonas pancreáticas

El páncreas libera otras hormonas con una función moduladora de la disponibilidad de sustratos energéticos durante y tras el ejercicio. De este modo, el polipéptido pancreático aumenta en los caballos de resistencia de forma proporcional a la duración del ejercicio realizado. Por otro lado, la somatostatina de origen pancreático ejerce una función local, reduciendo el flujo sanguíneo hacia la zona esplácnica. Esta desviación del flujo sanguíneo favorece la llegada de sangre hacia el músculo, para la contracción muscular y el movimiento, y hacia la piel, para la termorregulación.

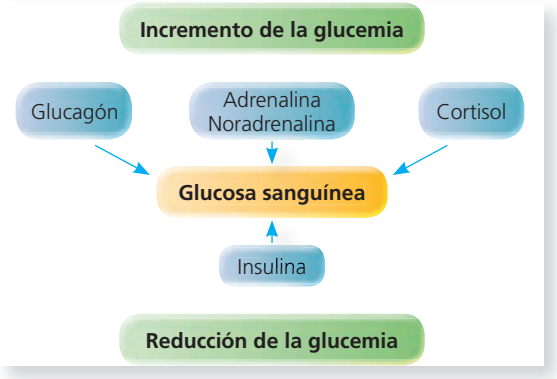


Figura 81.5 Regulación de la glucemia durante el ejercicio.

RIÑÓN

El riñón sintetiza dos hormonas con funciones importantes durante el ejercicio, la renina, hormona iniciadora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y con una acción reguladora de la presión, volumen y tonicidad sanguíneas, y la eritropoyetina, la cual actúa sobre los precursores celulares de la médula ósea estimulando la producción de células sanguíneas. Ambas hormonas, por tanto, intervienen en el mantenimiento de una función cardiovascular normal durante el ejercicio y el entrenamiento.

Renina

La renina es una hormona sintetizada por las células del aparato yuxtaglomerular renal, que interviene en la conversión del angiotensinógeno, precursor inactivo, en angiotensina I. En el endotelio pulmonar, la angiotensina I se convierte en angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Además, la angiotensina II estimula la síntesis y liberación de aldosterona.

Los factores que determinan la liberación de renina son fundamentalmente tres, y su actuación depende de las características de duración e intensidad del ejercicio. Estos tres factores son: 1) la estimulación de los nervios renales a través del SNS; 2) las modificaciones en la presión y en el flujo sanguíneo renal y 3) las variaciones en las concentraciones de electrolitos en el aparato yuxtaglomerular, particularmente de sodio y cloro.

La renina en sangre se expresa en función de su actividad, evaluando la capacidad de conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. Durante un ejercicio de intensidad incremental en cinta rodante, existe una relación lineal entre la velocidad y la actividad renina plasmática, por lo menos hasta velocidades de 9 m/s. Una vez alcanzada esta velocidad, la actividad renina no aumenta en sangre, lo cual indica que la elevación de esta hormona está asociada a las catecolaminas y al predominio del SNS. Por otro lado, en ejercicios de larga duración, la actividad renina plasmática se eleva inicialmente, también debido a la acción de las catecolaminas. Sin embargo, a partir de los 40 minutos de ejercicio, aparece una

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

segunda elevación de la actividad renina plasmática, que se debe a la reducción de las concentraciones de cloro en sangre. Este descenso de cloro se ha asociado a la pérdida de este electrolito con la sudoración.

En la figura 81.6 se muestra el funcionamiento del eje renina-angiotensina-aldosterona durante el ejercicio.

El eje renina-angiotensina-aldosterona sigue activado durante la recuperación del ejercicio, fundamentalmente si este es de larga duración y se ha realizado en condiciones húmedas y calurosas. Esta activación se produce por la intervención de los osmorreceptores hipotalámicos, que estimulan la sensación de sed y, por tanto, favorecen el consumo de agua y electrolitos, al persistir la sensación de sed. Además, promueven la reabsorción de agua y sodio en el colon y el riñón.

Eritropoyetina

La eritropoyetina es una hormona sintetizada por el riñón, en respuesta a la hipoxia. Existen numerosas circunstancias, fisiológicas y patológicas, que condicionan una secreción incrementada de eritropoyetina, si bien todas ellas tienen en común el descenso de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2). Estas circunstancias pueden ser ejercicio y entrenamiento, altitud, pérdida aguda de sangre o enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas. La liberación de eritropoyetina en estas circunstancias estimula la eritropoyesis, incrementando el número de eritrocitos circulantes, de modo que la PaO_2 regresa a sus valores normales.

El ejercicio no incrementa la concentración de eritropoyetina ni en personas ni en caballos. Se trata de un mecanismo de protección frente a la hipervolemia. Si una actividad física desencadenara una estimulación continua de la eritropoyesis, se produciría hiperviscosidad sanguínea. Se cree que la acidosis durante el ejercicio, secundaria a la producción de ácido láctico, limita la síntesis de eritropoyetina.

La administración fraudulenta de eritropoyetina (dopaje), desgraciadamente, se ha realizado en el caballo, con la finalidad de aumentar el número de glóbulos rojos, el transporte de oxígeno en la sangre hacia el músculo activo y el rendimiento deportivo. Sin embargo, esta práctica tiene efectos secundarios negativos muy importantes.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

El corazón y los vasos sanguíneos sintetizan dos hormonas relevantes durante el ejercicio, el péptido atrial natriurético y las endotelinas.

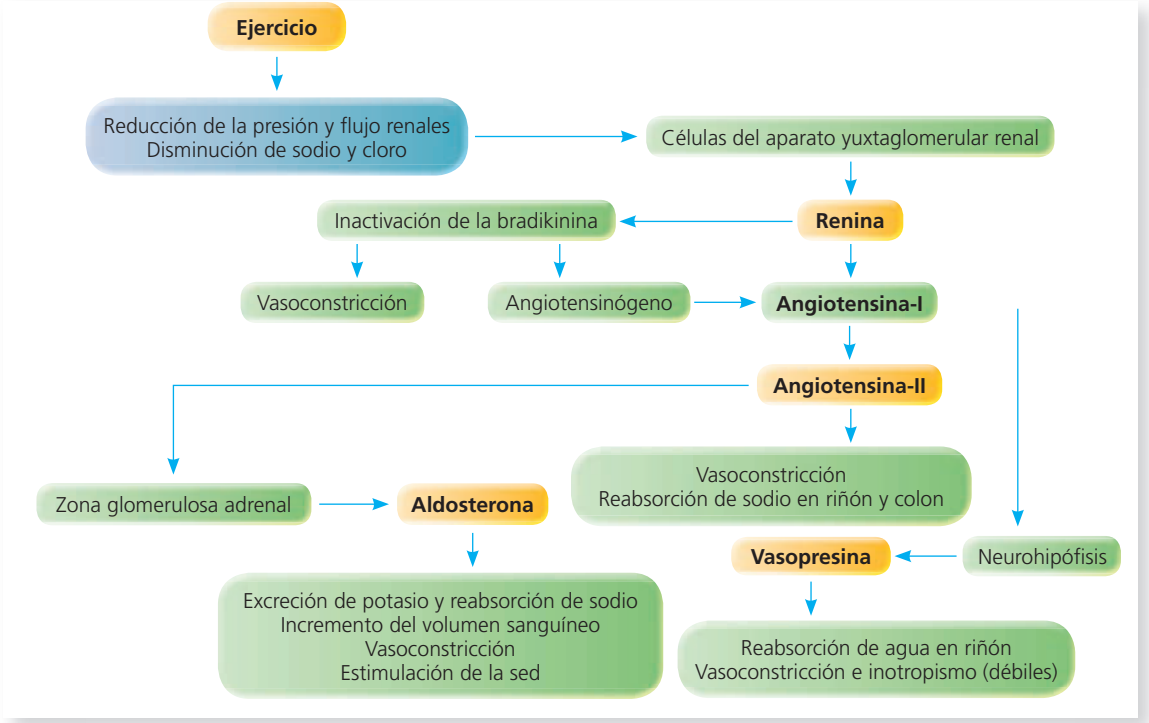


Figura 81.6 Actuación del eje renina-angiotensina-aldosterona durante el ejercicio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Péptido atrial natriurético

El péptido atrial natriurético se encuentra almacenado en gránulos dentro de las paredes del atrio, liberándose cuando se produce una dilatación auricular, aguda o crónica. Sus efectos fisiológicos principales son la vasodilatación rápida e intensa y la natriuresis. Además, inhibe la secreción de renina, angiotensina y AVP. Por otro lado, impide la unión de la aldosterona a los túbulos renales. En definitiva, el péptido atrial natriurético interviene en la regulación del flujo y la presión sanguínea durante el ejercicio, acomodando el incremento del volumen sanguíneo que el caballo experimenta a consecuencia de la contracción esplénica.

Durante un ejercicio incremental, el péptido atrial natriurético aumenta linealmente con la velocidad de ejercicio, hasta alcanzar $VO_{2máx}$. Esta hormona, además, muestra una correlación positiva con la frecuencia cardíaca. Debido a que el péptido atrial natriurético se eleva en respuesta a la hipervolemia, existen variaciones en sus concentraciones sanguíneas en función del estado hídrico del caballo. De este modo, los caballos deshidratados muestran niveles circulantes inferiores que los caballos euhidratados e hiperhidratados. En la figura 81.7 se presentan las funciones fisiológicas del péptido atrial natriurético durante el ejercicio.

Endotelinas

Las endotelinas son hormonas sintetizadas en las células endoteliales, con tres isoformas diferentes (ET1, ET2 y ET3), provenientes de una misma molécula precursora denominada endotelina grande. De las tres isoformas, la ET1 es la que presenta efectos cardiovasculares más intensos. Es una hormona vasoconstrictora, por lo que su función fisiológica consiste en inducir un incremento de la presión arterial sistémica y pulmonar. De esta forma, la ET1 modifica el rendimiento cardíaco y la distribución del flujo sanguíneo durante el ejercicio. Por otro lado, la ET3 modula la liberación de AVP desde el hipotálamo e incrementa la excreción renal de agua, independientemente del efecto de la AVP.

El ejercicio intenso no modifica las concentraciones sanguíneas de ET1. Sin embargo, los niveles de ET1 en sangre se elevan al inicio de la recuperación, justo en el momento en el que se inicial el descenso de la presión sanguínea, la cual se incrementa intensamente durante el ejercicio.

Finalmente, en la figura 81.8 se muestra la interacción de las hormonas anabólicas y catabólicas durante la recuperación, una vez concluido el ejercicio físico.

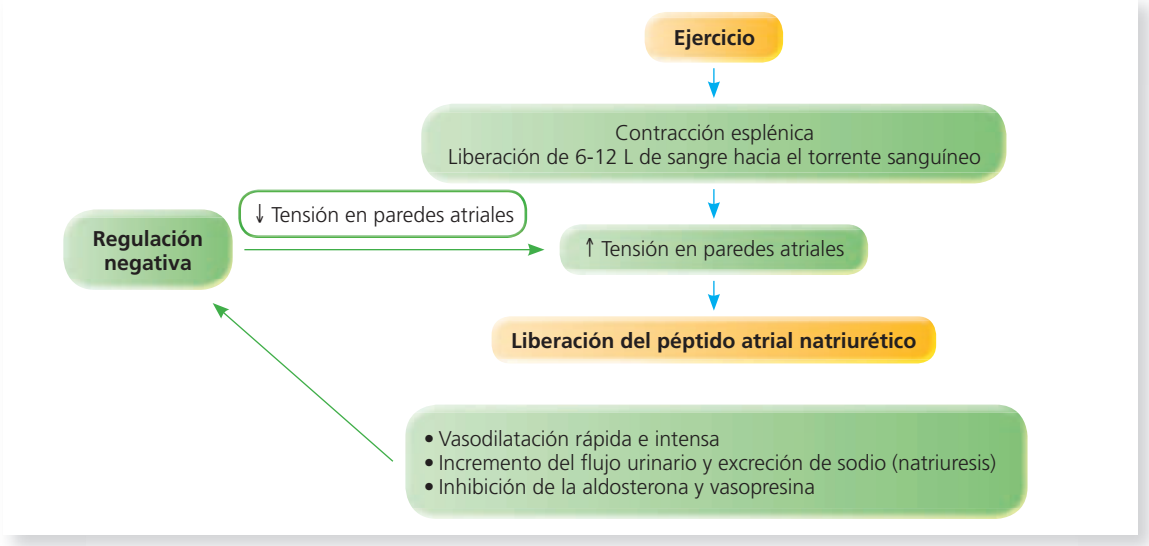


Figura 81.7 Funciones del péptido atrial natriurético durante el ejercicio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

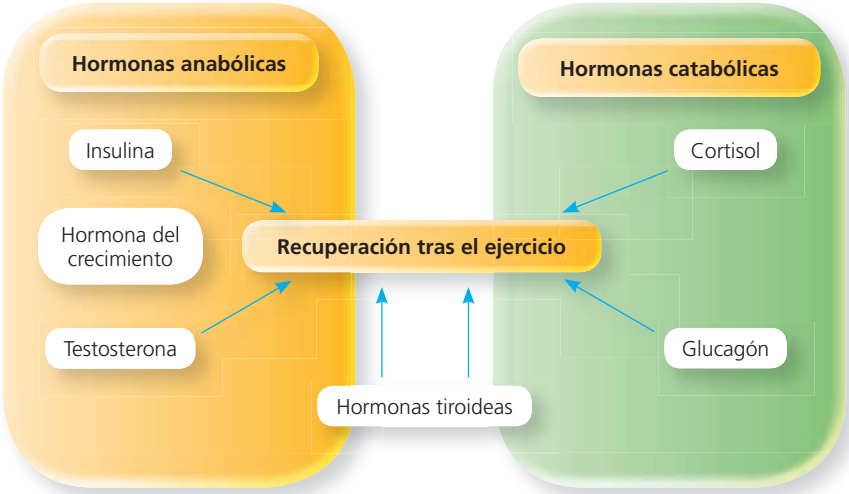


Figura 81.8 Regulación hormonal del metabolismo energético durante la recuperación tras un ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

- Bröjer, J.T.; Nostell, K.G.; Essén-gustavsson, B. y Hedenstrom, V.O. "Effects of repeated oral administration of glucose and leucine immediately after exercise on plasma insulin concentration and glycogen synthesis in horses". *American Journal of Veterinary Research*. 2012; 73: 867-874.
- Cayado, P.; Muñoz-Escassi, B.; Domínguez, C.; Manley, W.; Olabarri, B.; Sánchez de la Muela, M.; castejón, F.; Marañón, G. y Vara, E. (2006). "Hormone response to training and competition in athletic horse". *Equine Veterinary Journal*. 2006; 36: 274-278.
- De Graaf-roelfsema, E.; Keizer, H.A.; Van Breda, E.; Wijnberg, I.D. y Van Der Kolk, H.J. "Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining. A review with emphasis on the horse". *Veterinary Quarterly*. 2007; 29(3): 82-101.
- De Graaf-Roelfsema, E.; Veldhuis, S.P.; Keizer, H.A.; Van Ginneken, M.M.; Van Dam, K.G.; Johnson, M.L.; Barneveld, A.; Menheere, P.P.; Van Breda, E.; Wijnberg, I.D. y Van Der Kolk, J.H. "Overtrained horses alter their resting pulsatile growth hormone secretion". *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2009; 297: R403-R411.
- Marc, M.; Parvizi, N.; Ellendorff, K.; Kallweit, E. y ElsaesseR, F. "Plasma cortisol and ACTH concentrations in the warmblood horse in response to a standardized treadmill exercise test as physiological markers for evaluation of training status". *Journal of Animal Science*. 2000; 78(7): 1936-1946.
- Mckeever, K.H. y Hinchcliff, K.W. "Neuroendocrine control of blood volume, blood pressure and cardiovascular function in horses". *Equine Veterinary Journal*. 1995; 18: 77-81.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Trigo, P. y Castejón, F. "Muscle damage, hydration, electrolyte balance and vasopressin concentrations in successful and exhausted endurance horses". *Polish Journal of Veterinary Science*. 2010; 13(2): 373-379.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Trigo, P. y Castejón, F.M. "Clinical applications of the renin-angiotensin-aldosterone – vasopressin axis in the horse and future directions for research". *Journal of Equine Veterinary Science*. 2010; 30(11): 607-617.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Trigo, P.; Castejón, F.M.; Lucas, R.G. y Palacio, J. "The effects of hypertonic dehydration changes on renal function and arginine vasopressin in the horse during pulling exercises". *Veterinary Journal*. 2011; 189(1): 83-88.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

- Muñoz, A.; Riber, C.; Trigo, P.; Castejón-Riber, C. y Castejón, F.M. "Dehydration, electrolyte imbalances and renin-angiotensin-aldosterone-vasopressin axis in successful and unsuccessful endurance horses". *Equine Veterinary Journal*. 2010c; 20(38): 83-90.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Trigo, P.; Requena, F.; Castejón, C. y Castejón, F. "Concentraciones séricas de aldosterona en caballos de resistencia con diferente rendimiento deportivo". *RecVet, Revista Electrónica de Clínica Veterinaria*. 2007; Vol. II (8): 1-11.
- Muñoz, A.; Roldan, J.; Trigo, P.; Gómez-Díez, M.; Satue, K. y Castejón-Riber, C. "Loss of performance in an endurance horse with erythrocytosis and colic during exercise". *Journal of Equine Veterinary Science.* 2015; 35: 254-258.
- Tofé, E.; Muñoz, A.; Castejón, F.; Trigo, P.; Castejón-Riber, C.; Gómez-Díez, M. y Riber C. "Behavior of renin angiotensin aldosterone axis during pulling exercises in euhydrated and dehydrated horses". *Research in Veterinary Science*. 2013; 95(2): 616-622.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Tema 82

Evaluación de la tolerancia al ejercicio y estado de forma física

Francisco Castejón Montijano

Contenidos:

- **Objetivos de una prueba de esfuerzo.**
- **Tipos de pruebas.**
- **Diseño de una prueba de esfuerzo.**
- **Calentamiento.**
- **Enfriamiento.**
- **Medidas a realizar: frecuencia cardíaca, electrocardiograma de esfuerzo, hematología y metabolismo.**
- **Sistema muscular.**
- **Patrón locomotor.**
- **Sistema respiratorio.**

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

La evaluación de la capacidad del potencial de esfuerzo de un caballo es un tema muy complejo, debido al considerable número de factores, exógenos y endógenos, que pueden actuar como limitantes o, al menos, como determinantes del rendimiento deportivo.

Dicha evaluación se ha llevado a cabo tradicionalmente de un modo subjetivo por el jinete o por el entrenador, siguiendo criterios basados en la experiencia personal, pero sin base científica.

Por otro lado, la verdadera evaluación del potencial atlético se efectúa cuando el animal ha sido entrenado y es comparado con otros animales de nivel deportivo semejante. No obstante, este hecho conllevaría una pérdida económica sustancial, ya que, por ejemplo, un estudio llevado a cabo en Inglaterra por JEFFCOTT y col. (1982) demostró que un 49 % de los potros pura sangre inglés que eran sometidos a entrenamiento entre los 2 y 4 años, solamente un 40 % del total llegaron a participar en carreras y un 15 % permanecían aún en competición a los 4 años. El gasto económico por el mantenimiento de animales que no poseían la capacidad atlética necesaria para conseguir resultados deportivos satisfactorios fue estimado en 11 millones de libras por año (aproximadamente 15 millones de euros). Este cálculo no incluyó el coste de aquellos caballos que compitieron, pero cuyas ganancias fueron inferiores a las inversiones de alimentación y entrenamiento hechas en ellos.

El estado de forma física de un atleta depende de una función correcta e integradora de los sistemas orgánicos que configuran la cadena de oxígeno (O_2), es decir, sistema respiratorio, cardiovascular, hematológico y muscular, junto con una eficacia locomotora y termorreguladora. Hoy en día, existe equipamiento suficiente para determinar el estado de forma física de un caballo mediante una prueba de esfuerzo. Una prueba de esfuerzo, o test de ejercicio, es un procedimiento diagnóstico (fisiológico y clínico) y pronóstico, mediante el cual se realizan medidas objetivas de la funcionalidad de los sistemas implicados directamente en el ejercicio físico.

El caballo que es criado para practicar pruebas deportivas también es susceptible de emplear criterios de selección previos a la entrada en competición, de tal forma que se escojan los animales mejor dotados físicamente para el deporte. De igual forma, determinar cuál es su potencial físico también es un dato muy valioso cuando se quieren programar entrenamientos específicos en cada especialidad deportiva.

OBJETIVOS DE UNA PRUEBA DE ESFUERZO

Para conseguir determinar cuál es el potencial físico de un caballo, se pueden tomar dos caminos, llevarlo hasta la competición o realizar una prueba de esfuerzo. El primer camino supone una gran inversión en tiempo y dinero, sin embargo, el segundo es un método más corto y fiable para alcanzar el objetivo que se persigue. Para realizar una prueba de esfuerzo es prioritario el establecimiento claro y estricto de los objetivos perseguidos. Los principales objetivos son: 1) predecir el potencial atlético antes de iniciar el entrenamiento, para detectar a los individuos más aptos; 2) evaluar el estado de forma física o el nivel de entrenamiento de un caballo en un momento determinado; 3) diseñar un programa individualizado de entrenamiento y llevar a cabo un seguimiento; 4) realizar un examen precompra en un caballo de deporte o 5) diagnosticar la falta de rendimiento deportivo, la/s causa/s de pérdida de funcionalidad o la intolerancia al ejercicio. Este último objetivo es muy importante, ya que los hallazgos clínicos en reposo, en muchas ocasiones, no son útiles en el diagnóstico de pérdida de rendimiento asociado a patológicas subclínicas.

Por lo tanto, el objetivo a conseguir con la prueba de esfuerzo será uno de los principales determinantes del diseño del test. No es igual un test de ejercicio para evaluar la forma física en un caballo de doma, que en un caballo de concurso completo de equitación, en un caballo con pérdida de rendimiento o para hacer una endoscopia dinámica en un caballo con una patología de vías respiratorias superiores. Así, para evaluar forma física o nivel de entrenamiento, se prefiere un test de intensidad creciente, mientras que para diagnosticar un proceso obstructivo dinámico de vías respiratorias superiores es preferible un test hasta la fatiga.

TIPOS DE PRUEBAS

El segundo aspecto al hacer una prueba de esfuerzo es decidir si se efectuará en campo o en *treadmill*. Ambos tipos de test presentan ventajas e inconvenientes. Una prueba en campo es barata y representa de forma más fidedigna las condiciones de competición. Sin embargo, los resultados se ven muy afectados por las características de la pista (tamaño, piso, dimensiones…) y medioambientales. No obstante, se ha demostrado que si se utiliza siempre la misma pista, con el mismo

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Figura 82.1 Tipos de test de ejercicio, según lugar de realización.

jinete y con condiciones ambientales similares, la reproducibilidad de los resultados obtenidos es correcta. No permite de forma exacta la comparación entre individuos que no se encuentren en las mismas condiciones medioambientales y de manejo, si bien es útil para evaluar los cambios asociados a un programa de entrenamiento, cuando se realiza de forma seriada.

Las pruebas en *treadmill* permiten una estandarización completa, con una reproducibilidad excelente. Además, permiten el empleo de técnicas más complejas de evaluación, como endoscopia dinámica o ergoespirometría, si bien en la actualidad se dispone de instrumental portátil para realizar estas pruebas en pista. A pesar de ello, el *treadmill* sigue siendo el método ideal para llevar a cabo estos pro-

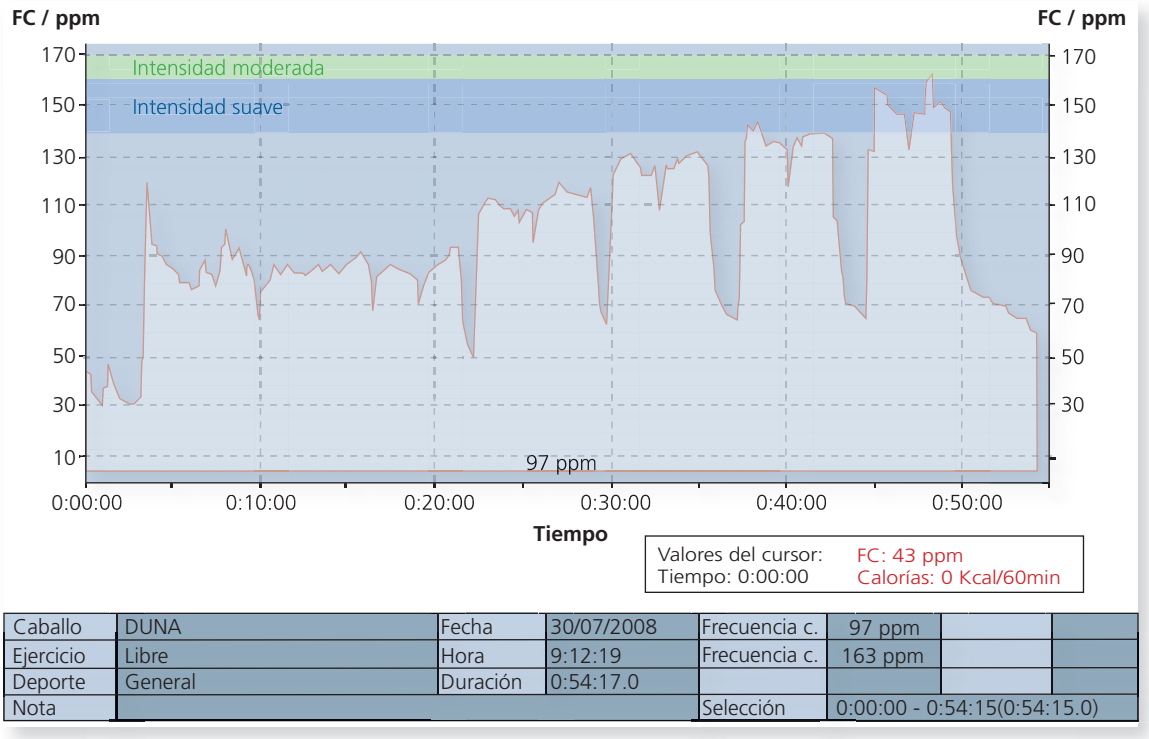


Figura 82.2 Registro de frecuencia cardíaca durante una prueba de ejercicio en campo. Se observa la frecuencia cardíaca durante 20 minutos de calentamiento y 4 cargas de ejercicio de intensidad creciente. La duración de cada carga es progresivamente menor, porque el caballo recorrió 1.000 m en cada carga.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

cedimientos, ya que permite conseguir intensidades de ejercicio más elevadas o llegar hasta la fatiga de una forma segura, lo cual no siempre se consigue con ejercicio en pista. Un inconveniente del *treadmill* es la diferencia que existe en el gasto energético y en el patrón locomotor, en comparación con la pista. Este inconveniente se ha subsanado con la inclinación en la cinta rodante. Un segundo inconveniente es la necesidad de adaptar al caballo a la cinta, si bien casi todos los animales son capaces de llevar a cabo una prueba de esfuerzo tras 3-4 sesiones de adaptación. El número de sesiones previas que requiere cada caballo tiene una base individual importante, y no siempre los animales aparentemente más tranquilos presentan una adaptación más rápida.

DISEÑO DE UNA PRUEBA DE ESFUERZO

Cualquier prueba de esfuerzo se debe iniciar con una exploración general del animal y con un análisis hematológico y bioquímico completo, incluyendo enzimas musculares, fibrinógeno y, si se puede, otros marcadores de inflamación (amiloide sérico). Según el objetivo del test se pueden incluir otros marcadores bioquímicos, como por ejemplo troponinas miocárdicas.

Como se ha considerado con anterioridad, no existe una única prueba de esfuerzo. Si se siguen unos criterios fisiológicos adecuados, cualquier prueba de esfuerzo es útil. En el diseño, se considerarán tres fases: 1) calentamiento; 2) test de ejercicio o prueba de esfuerzo propiamente dicha y 3) enfriamiento.

CALENTAMIENTO

El calentamiento determina la respuesta cardiovascular al ejercicio físico. Durante un test de ejercicio, la frecuencia cardíaca, entre 120 y 210 lat/min, aumenta de forma lineal a la velocidad. Por debajo de 120 lat/min, la frecuencia cardíaca se modifica muy intensamente por el estrés, mientras que por encima de 210 lat/min se aproxima a la frecuencia cardíaca máxima, unos 240-250 lat/min en el caballo, donde se establece una meseta o estado estacionario. Un calentamiento inadecuado hace que la frecuencia cardíaca sea superior a la esperada, en respuesta a una intensidad de ejercicio concreta. De igual modo, el calentamiento influencia la respuesta metabólica al ejercicio siguiente, ya que el metabolismo oxidativo o aerobio es más eficiente desde un punto de vista energético, pero requiere más tiempo para entrar en funcionamiento y, por lo tanto, un calentamiento de corta duración incrementa la respuesta glucolítica al ejercicio, con lo que la producción de lactato es más intensa. No se sabe con exactitud cómo debe ser el calentamiento antes de un test, pero debe tener la intensidad y duración suficientes como para poner en funcionamiento la cadena de transporte de O_2 y para minimizar el efecto del estrés anticipatorio al ejercicio. De forma general, el calentamiento suele tener una duración de unos 10 minutos: 5 minutos al paso (velocidades comprendidas entre 1,3-1,9 m/s) y 5 minutos al trote (velocidades comprendidas entre 3,4-4,0 m/s, según las características del animal).

Prueba de esfuerzo propiamente dicha

En la actualidad, se prefieren los test de ejercicio incrementales, consistentes en realizar diversas cargas de esfuerzo o escalones de ejercicio, con aumento progresivo de la intensidad del ejercicio. Mediante este procedimiento, se puede evaluar la relación entre la velocidad, la frecuencia cardíaca, el lactato sanguíneo y otras medidas, como las ventilatorias, etc. Se deben diseñar las siguientes características: número de escalones, velocidad y duración de cada uno de ellos, periodo de recuperación entre escalones y momento de obtención de datos. Es esencial la estandarización correcta de dichas características, ya que los resultados pueden variar en función de la metodología empleada.

Número de escalones de ejercicio. Algunos autores realizan una carga de esfuerzo única, tomando muestras antes y después del ejercicio. Este procedimiento permite, o bien la comparación entre caballos o bien evaluar la adaptación al entrenamiento. Sin embargo, no es útil para diseñar de forma eficaz un programa de entrenamiento ni evaluar cuál es el problema del caballo (por ejemplo, capacidad aerobia deficiente). Es recomendable que un test de ejercicio esté formado, al menos, por 3 escalones de ejercicio (mejor 4 escalones, si se puede). De este modo, se dispondría de 4 a 5 datos (incluyendo el dato basal). La ventaja de realizar este número de escalones, a pesar del mayor consumo de tiempo y el coste económico, se muestra en la figura 82.2. Esta idea se basa en la acumulación del lactato en sangre, indicador de la capacidad aerobia o de resistencia, de modo que los caballos con mayor potencial aerobio producen menor cantidad de lactato a una determinada

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

intensidad de esfuerzo. La importancia de monitorizar la concentración de lactato se basa en el cálculo de los umbrales, aerobio y anaerobio. El umbral aerobio, equiparado a VLA2 (velocidad de ejercicio que da lugar a 2 mmol/l de lactato en sangre), representa una intensidad de esfuerzo que depende metabólicamente de las grasas y, en menor medida, de la glucosa, metabolizada por vías oxidativas. El umbral anaerobio, equiparado a VLA4 (velocidad que genera 4 mmol/l de lactato en sangre), equivale a la intensidad de ejercicio a partir de la cual el metabolismo se hace altamente dependiente de la glucosa sanguínea y del glucógeno muscular, con un metabolismo anaerobio y una acumulación exponencial de lactato. El ejercicio sostenido por encima de VLA4 tiene una duración limitada, debido a la aparición de la fatiga por acidosis metabólica.

En la figura 82.4 se muestran dos cinéticas de acumulación de lactato en sangre. En la primera cinética, se aprecia que el umbral anaerobio o de lactato es el punto de inflexión o bien la unión entre dos líneas rectas. En la segunda cinética, se representa el modelo exponencial, modelo más exacto para determinar el umbral de lactato. Si solo se dispone de 1-2 datos de lactato sanguíneo en ejercicio (es decir, 2-3 datos totales, incluyendo los valores de reposo), se lleva a cabo una estimación inferior de los umbrales (figuras 82.2 y 82.4). Cuanto mayor es el número de datos de los que se dispone, sobre todo a velocidades inferiores a VLA4, mejor es la predicción del umbral VLA2.

Velocidad y duración de cada carga de esfuerzo. La velocidad de cada carga dependerá del tipo de caballo, de su nivel de forma física y del objetivo perseguido con el test. De forma general, se puede iniciar a 5 m/s, incrementando progresivamente esta velocidad. No obstante, si el caballo tiene buena forma física o bien si se quiere conseguir intensidad de ejercicio elevada (por ejemplo, para evaluar capacidad aerobia máxima, la anaerobia o para diagnosticar una patología dinámica de vías respiratorias superiores), el test puede comenzar a 6-7 m/s. La duración de cada escalón de ejercicio debe ser suficiente para proporcionar un estado estacionario de los parámetros cuantificados (frecuencia cardíaca, parámetros ventilatorios, flujos aéreos…). En atletas humanos, se requiere entre 3-5 minutos para conseguir dicha estabilización, pero este tiempo es inferior en caballos (2-3 minutos). En determinados casos, por ejemplo, cuando se quiere cuantificar la capacidad anaerobia máxima (caballos que van a llevar a cabo actividades muy explosivas y de corta duración), cada carga de esfuerzo puede tener una duración de 1-1,5 min.

Figura 82.3 Caballo realizando una prueba de esfuerzo en cinta rodante.

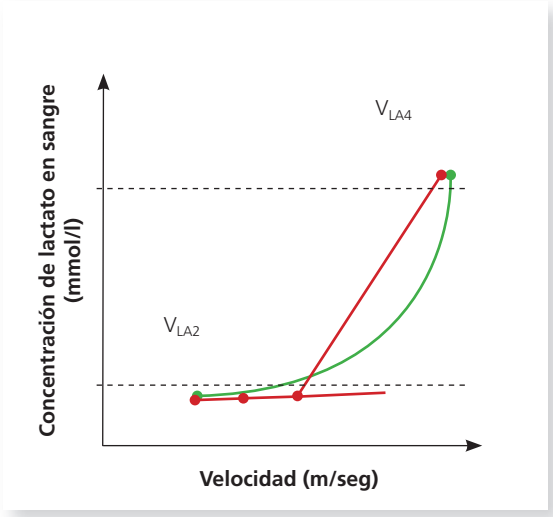


Figura 82.4 Representación gráfica de la cinética de acumulación de lactato en sangre en líneas rectas y exponenciales. Se muestra el cálculo de VLA2 y VLA4.

Periodo de recuperación entre cargas. En general, es recomendable proporcionar un corto periodo de reposo entre cada carga de esfuerzo (1 min). Este tiempo es necesario para favorecer el flujo de lactato desde su lugar de producción, la fibra muscular, hacia el torrente sanguíneo. Además, mantener un periodo de recuperación entre escalones puede ser muy útil para caballos con una pérdida de rendimiento intensa, mal entrenamiento o no entrenados. Algunos test, como los ergoespirométricos o los test para endoscopia dinámica, deben ser continuos, sin separación entre cargas de esfuerzo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

¿Cuándo debe terminar una prueba de esfuerzo?

Existen varios criterios que se pueden usar para finalizar un test de ejercicio, aunque dependerá del objetivo fijado al diseñar dicho test. Como normas generales, un test debe concluir: 1) cuando el caballo muestra una frecuencia cardíaca estable superior a 200-220 lat/min; 2) cuando se supera una concentración de lactato de 4 mmol/l en sangre; 3) cuando el animal ha alcanzado la fatiga, entendida como la incapacidad para mantener la intensidad de esfuerzo requerida; 4) cuando ha aparecido la patología a diagnosticar (por ejemplo, obstrucción dinámica de vías respiratorias superiores, arritmia cardiaca…); 5) cualquier alteración en el caballo: frecuencia respiratoria muy elevada, sudoración extremadamente intensa, fatiga intensa, cojera…

ENFRIAMIENTO

Al contrario de lo que ocurre para medicina deportiva humana, en el caballo la investigación sobre la intensidad y la duración óptimas de ejercicio durante la recuperación es muy limitada. En personas se ha demostrado que la concentración de lactato en sangre y la frecuencia cardíaca decrecen de forma más rápida cuando se lleva a cabo una recuperación activa, con una intensidad 60-70 % VO2 máx (consumo máximo de oxígeno, mirar explicación de este parámetro en el apartado de ergoespirometría). Esto se debe a que el ejercicio durante el periodo de recuperación post-esfuerzo favorece el uso de lactato en las fibras musculares mediante metabolismo aerobio. Igualmente, en caballos se ha visto que cuando no se hace enfriamiento (recuperación pasiva), la frecuencia cardíaca y el lactato permanecen más tiempo elevados. La mayor parte de los autores defiende una duración mínima de 10 minutos de enfriamiento tras una prueba de esfuerzo: 5 minutos a velocidades de 4-5 m/s y 5 minutos a velocidades de 1,4-2 m/s. En general, puede decirse que el enfriamiento debe tener una duración igual al calentamiento, pero en sentido inverso.

MEDIDAS A REALIZAR

Al realizar una valoración correcta, se deben tener en cuenta las adaptaciones fisiológicas de los principales sistemas orgánicos implicados en la realización de un ejercicio.

Sistema cardiovascular

Su estudio se centra en el análisis de la frecuencia cardíaca y de su evolución con el ejercicio. La evaluación de este parámetro permite medir de un modo indirecto la funcionalidad cardiovascular, además de indicar la intensidad absoluta de la actividad física realizada.

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca evoluciona de modo afín a la velocidad de ejercicio, hasta el momento en el que alcanza su valor máximo, perdiéndose la linealidad de la relación. Dos índices de funcionalidad pueden calcularse a partir de esta regresión: V150 y V200, referentes a las velocidades de ejercicio que inducen frecuencias cardíacas respectivas de 150 y 200 lat/min. V150 estima la capacidad circulatoria en caballos, así como también en humanos, donde se ha relacionado este índice con el volumen contracción cardíaco o, mejor aún, con el pulso de oxígeno, esto es, con la capacidad de la sangre para transportar oxígeno en cada latido. V200 es equiparable al umbral anaerobio, concepto que se refiere a la transición metabólica desde un uso preferencial de las rutas glucolíticas anaerobias frente a las oxidativas. Por esta relación, V200 representa la capacidad aerobia máxima, estando relacionado positivamente con el consumo máximo de oxígeno.

Se han realizado estudios que indicaron unos valores menores de estos índices para los caballos PRE cuando se comparaban con animales de otras razas que eran ejercitados en las mismas condiciones (Castejón y col., 1984). Al estar relacionados estos índices con la velocidad, se implicaba muy directamente el patrón locomotor en la explicación de estos resultados, ya que esta raza tiene como característica una gran facilidad para todos los mecanismos locomotores que impliquen un alto grado de "reunión" en sus ejercicios.

También se han relacionado los valores de frecuencia cardíaca con el grado de entrenamiento, considerándose un efecto positivo su disminución. De esta forma, podemos destacar los trabajos de Agüera y col. (1995) sobre un grupo de 64 caballos de PRE a los que se sometió a un periodo de entrenamiento de cuatro meses. Se realizaron test de ejercicio de intensidad creciente a los dos y cuatro meses, observándose una disminución de los valores de frecuencia cardíaca a medida que el entrenamiento progresaba, así como una recuperación más rápida de estos valores después del entrenamiento.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

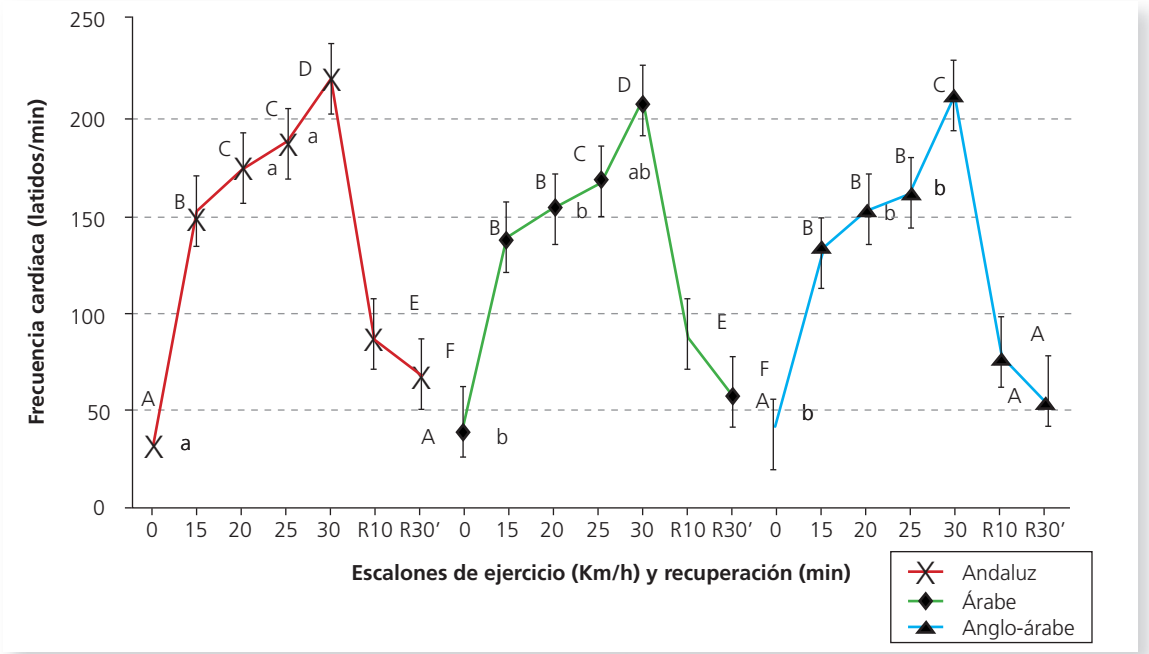


Figura 82.5 Representación gráfica de la frecuencia cardíaca en tres razas de caballos: andaluz o PRE, árabe y anglo-árabe.

El estudio de los índices (V150 y V200) también fue empleado para investigar el estado de forma de los caballos del equipo español de Concurso Completo que fueron a la Olimpiada de Atlanta. En este estudio se investigaron nueve caballos divididos en dos grupos. El grupo A formado por caballos antes de realizar un periodo de entrenamiento, y el grupo B formado por 5 caballos que habían realizado cuatro meses de entrenamiento. A estos animales se les realizaron test de ejercicio de acuerdo con su grado de entrenamiento y se les aconsejó el tipo de entrenamiento adecuado a su nivel de forma física (Muñoz y col., 1998).

Electrocardiografía de esfuerzo

La electrocardiografía de esfuerzo es muy útil para evaluar la presencia de arritmias cardíacas. De forma indirecta, se puede considerar que, si los resultados de frecuencia cardíaca en el pulsómetro varían de forma muy intensa (es decir, aparecen como subidas y bajadas marcadas) y descartando los fallos mecánicos (por ejemplo, batería baja del sensor o del receptor), existe una elevada posibilidad de encontrar arritmias en ejercicio. No obstante, es importante determinar qué tipo de arritmia aparece mediante un sistema Holter (figura 80.6). Un aspecto interesante a reseñar es que, durante la fase de reducción rápida de la frecuencia cardíaca, una vez concluido el ejercicio, las alteraciones en el equilibrio simpático-parasimpático junto con la elevación de la frecuencia respiratoria (débito de oxígeno) favorecen la aparición de arritmias, que generalmente son consideradas fisiológicas si desaparecen al reducirse la taquipnea post-esfuerzo.

Hematología

Su importancia en el campo de la Fisiología del Ejercicio se debe a su vínculo con la capacidad para transportar el oxígeno. No obstante, su papel en la predicción del potencial físico de un caballo se ve limitada por el reservorio esplénico. Aunque el bazo parece actuar como reserva de glóbulos rojos en diversas especies animales, es en los équidos donde logra un desarrollo mayor, de manera que es capaz de almacenar hasta la mitad de los hematíes circulantes en condiciones de reposo.

Durante un ejercicio se suele apreciar una elevación del número de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina y valor hematocrito. Los motivos implicados varían según el tipo de ejercicio, aunque en una prueba funcional probablemente resulte de la esplenocontracción y de la pérdida de fluidos corporales.

La relación con el rendimiento físico es algo paradójica, y en la bibliografía se encuentran opiniones contradictorias. Un incremento en el valor hematocrito y en la tasa hemoglobínica favorecería el transporte de oxígeno, como de hecho ocurre. Sin embargo, un aumento excesivo de estos

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

parámetros podría originar una hiperviscosidad sanguínea, impidiendo el flujo de sangre a través del lecho capilar muscular (Muñoz y cols., 1997).

Metabolismo

El metabolito más contemplado en la literatura es el lactato, proveniente de la actuación de las rutas glucolíticas anaerobias y la posterior reducción del piruvato por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa o LDH. Aunque es producido en las fibras musculares, posteriormente difundirá hacia el torrente sanguíneo. Su acúmulo en sangre o en plasma en respuesta a un ejercicio ha sido considerado en atletas humanos y equinos como un indicador del estado de forma física y nivel de entrenamiento, al reflejar una llegada insuficiente de oxígeno al músculo.

Sin duda alguna, las características del esfuerzo delimitarán la magnitud de la respuesta glucolítica, por lo que se han introducido índices de funcionalidad que representan la producción de lactato a una intensidad concreta de ejercicio. Estos índices, obtenidos por extrapolación de la curva exponencial lactato-velocidad, son VLA2 y VLA4, velocidades de ejercicio a concentraciones plasmáticas de lactato de 2 y 4 mmol/l (figura 82.6). Ambos términos son conocidos como umbral aerobio y anaerobio respectivamente. El primero de ellos hace referencia al límite superior de un metabolismo exclusivamente aerobio. El segundo, como se ha comentado en párrafos anteriores, refleja la intensidad física a partir de la cual hay un claro predominio de los procesos anaerobios frente a los oxidativos.

Por otro lado, se sabe que la frecuencia cardíaca está relacionada exponencialmente con los valores de lactato después de un ejercicio, con lo que ambos parámetros son marcadores de la intensidad del ejercicio y del grado de forma física individual.

De la relación entre frecuencia cardíaca y lactato se derivan otros dos índices, que también pueden ser usados para valorar el estado de forma física y el grado de entrenamiento. HRLA2 y HRLA4 son la frecuencia cardíaca alcanzada cuando la concentración de lactato en un ejercicio inducido alcanza valores de 2 y 4 mmol/l. HRLA2 y 4 se usan para conocer la intensidad de ejercicio que se puede alcanzar durante una competición, sin sobrepasar los umbrales aerobio y anaerobio, respectivamente.

Los resultados obtenidos en el caballo PRE muestran valores menores de VLA2 y 4, al igual que ocurría con los índices V150 y V200, a los obtenidos por otros caballos pertenecientes a las razas árabe y anglo-árabe en las mismas condiciones experi-

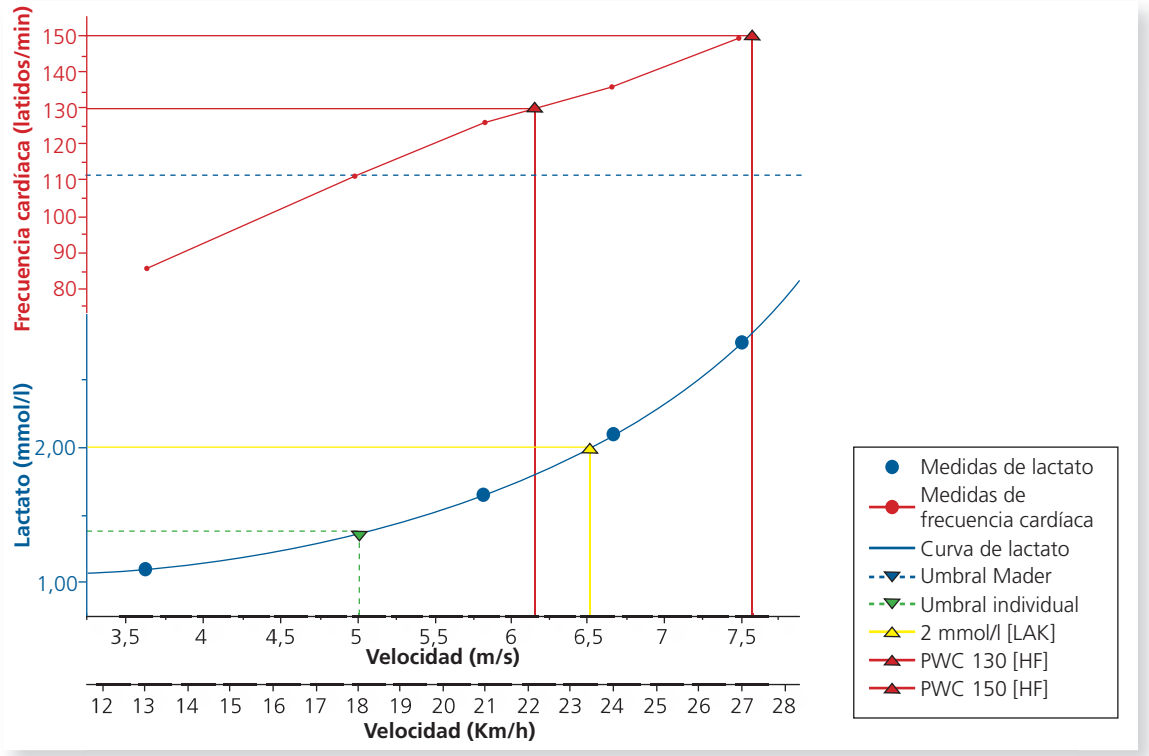


Figura 82.6 Valores de lactato y frecuencia cardíaca en una prueba de esfuerzo.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

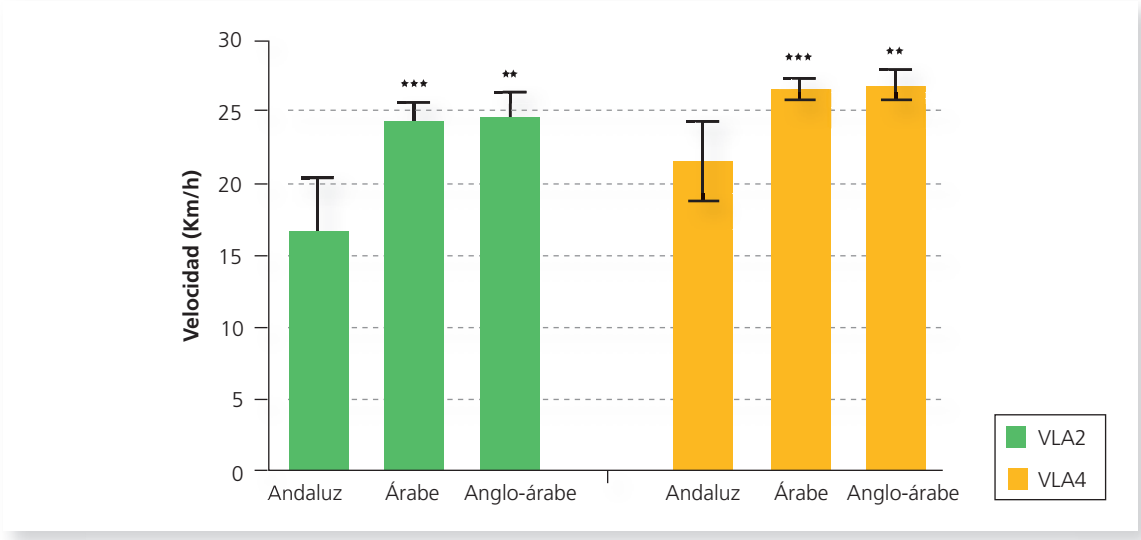


Figura 82.7 Gráfico de barras donde se muestran las velocidades alcanzadas cuando la concentración de lactato es de 2 y 4 mmol/l, respectivamente. Se observan valores menores para el caballo español que en el árabe y anglo-árabe.

mentales, pero no de HRLA2 y 4. La explicación a este hecho también puede estar relacionada con el patrón locomotor, por lo que será comentada en el apartado correspondiente.

El entrenamiento produce variaciones en los índices, como consecuencia de un aumento de la capacidad aerobia cuando se estimulan las rutas del metabolismo aerobio. De esta forma, se han observado aumentos tanto en VLA2 y 4 como en HRLA2 y 4, como consecuencia del entrenamiento.

Estos índices se emplean (al igual que V150 y V200) como indicativos de forma física, y por lo tanto para aconsejar el entrenamiento adecuado (Muñoz y col., 1998).

SISTEMA MUSCULAR

El objetivo último de las adaptaciones a un esfuerzo físico es el aporte de oxígeno a la velocidad

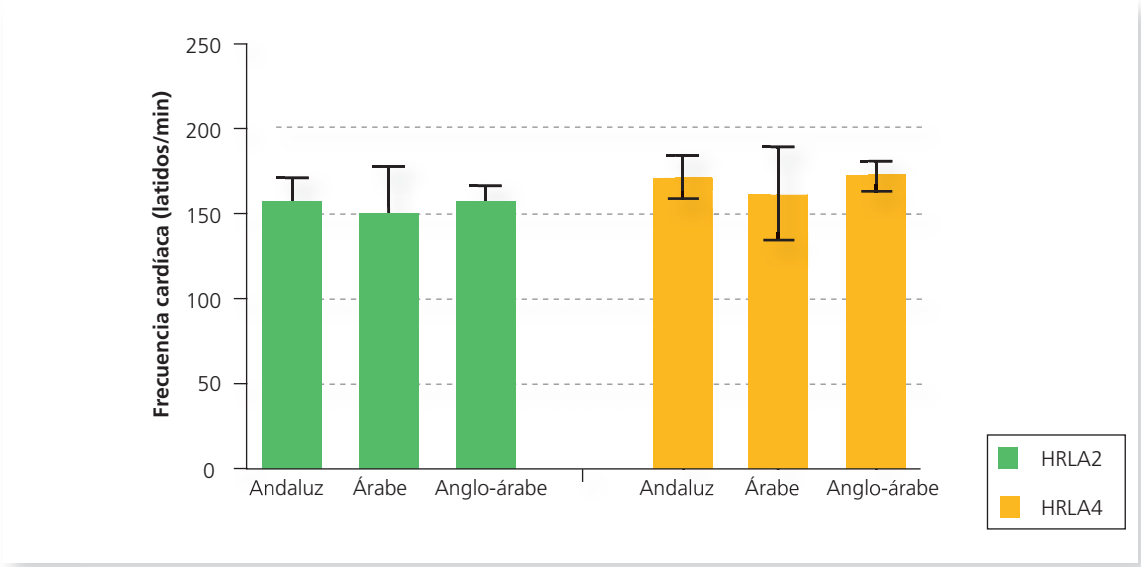


Figura 82.8 Gráfico de barras donde se muestra la frecuencia cardíaca alcanzada cuando la concentración de lactato es de 2 y 4 mmol/l, respectivamente.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

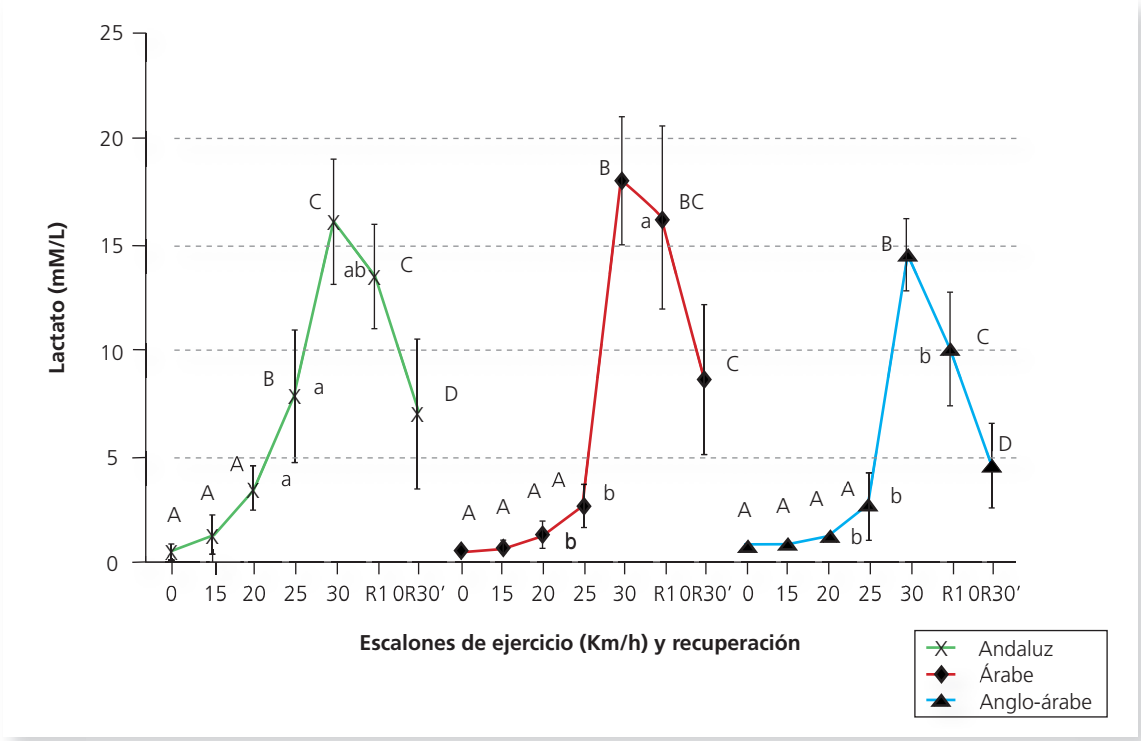


Figura 82.9 Representación gráfica de las curvas de lactato en una prueba de esfuerzo entre las tres razas de caballo.

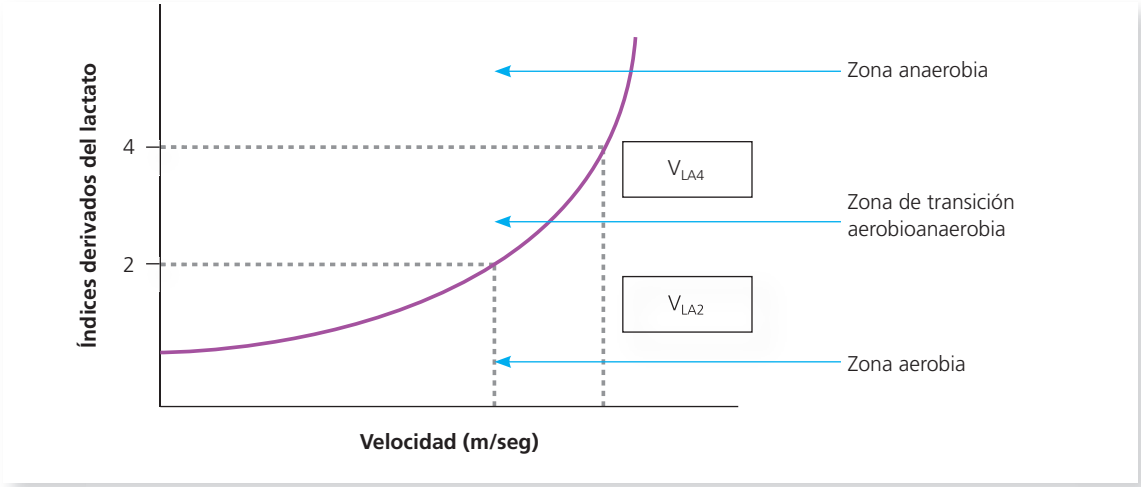


Figura 82.10 Representación gráfica de las curvas de lactato donde se indican los umbrales aerobios (VLA2) y anaerobios (VLA4), según la velocidad de la prueba.

requerida por un músculo muy activo. No obstante, además de un correcto funcionamiento cardiovascular, la capacidad del músculo para extraer el oxígeno desde la hemoglobina es crucial. De este modo, la falta de capacidad aerobia en el seno muscular se erige como uno de los factores limitantes de mayor peso del rendimiento deportivo. El músculo es un tejido heterogéneo, compuesto por fibras con distinta capacidad metabólica y contráctil. Básicamente existen dos grandes poblaciones fibrilares, tipo I o de contracción lenta, con un metabolismo oxidativo, y tipo II o de contracción rápida, con dos subtipos: IIA, con un metabolismo oxidativo, y IIX, con un metabolismo más glucolítico.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Dependiendo de la mayor o menor proporción de fibras oxidativas o glucolíticas, los caballos tendrán una mayor capacidad de realizar ejercicios de resistencia o de velocidad, respectivamente.

Por otro lado, el análisis de las actividades de enzimas clave en las rutas metabólicas es un procedimiento habitual para el estudio de las capacidades oxidativa y glucolítica del músculo. En este contexto, las enzimas se clasifican en dos grandes grupos. El primero de ellos integra a las enzimas aerobias, como la 3-OH-acil coenzima A deshidrogenasa (HAD), citrato sintasa (CS), malato deshidrogenasa (MDH) y succinato deshidrogenasa (SDH). La primera de ellas controla el flujo de sustratos a través de la β-oxidación de los lípidos, desde los ácidos grasos hasta acetil-CoA. Las tres restantes intervienen en los procesos de oxidación en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, donde se generan los electrones que entrarán en la cadena de la fosforilación oxidativa. El segundo grupo de enzimas, las "anaerobias", engloban a la hexokinasa (HK), la glucógeno fosforilasa (PHOS), la fosfofructokinasa (PFK) y la lactato deshidrogenasa (LDH). La HK actúa en la fosforilación de la glucosa de origen extracelular para su integración en el metabolismo fibrilar. La PHOS escinde el glucógeno en unidades glucosídicas; la PFK es la enzima clave en la regulación de la glucolisis y, finalmente, la LDH cataliza la reducción del piruvato hacia lactato.

El análisis de la actividad enzimática ha sido objeto de estudio para determinar la mayor o menor adaptación de los animales a la hora de realizar ejercicios de resistencia o de velocidad. De esta forma, el caballo árabe tendrá una mayor actividad de las enzimas oxidativas, mientras que el cuarto de milla tendrá una mayor actividad de las enzimas glucolíticas. Por otro lado, y de acuerdo con el entrenamiento realizado, puede aumentarse la actividad enzimática de las enzimas oxidativas o glucolíticas dependiendo de si se realizan entrenamientos de resistencia o de velocidad, respectivamente.

En un estudio donde se entrenaron 16 caballos de raza española y 9 de raza árabe, todos con tres años de edad, durante un periodo de catorce semanas mediante ejercicios esencialmente aerobios, se detectó un incremento de la actividad de las enzimas HAD y CS y disminución de la actividad de las enzimas glucolíticas. Asimismo, se detectó una disminución de la concentración de glucógeno y un aumento de la concentración de triglicéridos.

PATRÓN LOCOMOTOR

Es lógico suponer que el patrón de locomoción es un factor importante a tener en cuenta en el rendimiento atlético. En este contexto, los parámetros contemplados más profundamente son la duración, frecuencia y longitud de tranco. Su importancia deriva de la influencia sobre el gasto energético. Existe una velocidad al paso, trote y galope a la cual el consumo de energía se minimiza, siendo esta elegida preferentemente por el animal. Dicha velocidad óptima deriva de una combinación ventajosa entre longitud y frecuencia de tranco.

Persson y cols. (1991) fueron los primeros en analizar la relación entre locomoción y otras variables fisiológicas, tales como V200, consumo de oxígeno, concentración total de glóbulos rojos, acúmulo de lactato y VLA4. Su principal conclusión fue que la longitud de tranco era el principal determinante del consumo de energía aerobia en caballos trotones Standardbred durante un ejercicio submáximo. Un segundo estudio fue realizado en animales de la misma raza, si bien siendo sometidos en este caso a un ejercicio de intensidad máxima. Este trabajo puede ser resumido diciendo que los potros con una longitud de tranco y duración de la fase de apoyo inferior producen más lactato, al mismo tiempo que poseen un porcentaje superior de fibras de contracción rápida en sus músculos propulsores.

Las adaptaciones fisiológicas y metabólicas al ejercicio, en relación al patrón locomotor, difieren en el caballo español con otras razas, así como sus adaptaciones a un entrenamiento.

Se han realizado varios estudios para relacionar el patrón locomotor con las adaptaciones circulatorias y metabólicas con el ejercicio y el entrenamiento. Se observaron que los valores de lactato y de frecuencia cardíaca eran superiores en el grupo de caballos de raza española, en comparación con los caballos anglo-árabes, y que esto se relacionaba con mayores valores del componente vertical del tranco en el grupo de caballos españoles, tanto en los ejercicios realizados al trote como al galope. Se concluye que el mayor componente vertical del tranco limita la longitud del tranco, por lo que al intentar alcanzar una mayor longitud de tranco que permita mantener una determinada velocidad se produce un mayor gasto energético que se traduce en un aumento de los valores de frecuencia cardíaca y de lactato. Este hecho puede influenciar los índices VLA2 y 4, pero no los índices HRLA2 y 4, con lo que se comprueba lo sugerido anteriormente en el trabajo en el que se comparaban las razas española, árabe y anglo-árabe. Este mismo hecho podría encontrarse en caballos de otras razas que también posean un mayor componente vertical del tranco.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

SISTEMA RESPIRATORIO

La determinación de parámetros ventilatorios durante el esfuerzo ha constituido durante años una línea de trabajo importante dentro de la ergometría. Sin embargo, el estudio del aparato respiratorio del equino en ejercicio se ha visto limitado por el coste de los elementos necesarios, y el uso de los mismos altera en mayor o menor medida la respuesta normal. En la actualidad, la posibilidad de determinar estos parámetros mediante la técnicas digitales respiración a respiración constituye una novedad, siendo posible medir en tiempo real una gran cantidad de datos, entre los que cabe destacar la ventilación pulmonar (VE), frecuencia respiratoria (FR) y volumen circulante (tidal) (Vt), así como los tiempos empleados en cada uno (Ttot – Ti – Te).

La medición en tiempo real (respiración a respiración) de las concentraciones de O_2 mediante "célula de zirconio" y del CO_2 por medio del "doble haz de infrarrojos", y la posibilidad de procesamiento inmediato de los mismos gracias a la existencia de *software* específicos, han permitido tener una información de los acontecimientos fisiológicos que tiene lugar en el intercambio de gases en el mismo momento en que están ocurriendo. Mediante esta técnica se obtiene el O_2 consumido y el CO_2 producido en cada momento del esfuerzo, lo cual ha supuesto un avance fundamental dentro de la fisiología del esfuerzo, puesto que permite conocer la respuesta fisiológica al ejercicio físico y la adaptación cardio-respiratoria en relación a los distintos incrementos de carga que el esfuerzo tiene. De este modo, podemos observar y evaluar cuál es la velocidad de adaptación al mismo, la recuperación, etc. La medición de estos parámetros gaseosos descritos junto con los parámetros ventilatorios también en tiempo real ha propiciado que, dentro de la ergometría en general, adquiera personalidad propia la espirometría de esfuerzo, llamada **ergoespirometría**.

La aplicación informática durante la realización de la prueba permite obtener datos en los que se mide la relación que se establece entre parámetros circulatorios y respiratorios, como el pulso de O_2, resultado del cociente VO2/FC el cual nos informa sobre la proporción del consumo de O_2 en relación a la FC, mostrando de este modo la "rentabilidad" del latido cardíaco en cuanto al VO2 se refiere.

Se analiza la determinación del consumo de O_2 (VO2), producción de CO_2 (VCO2) y la relación que se establece entre ambos (VCO2/VO2), denominada "cociente respiratorio" (RQ). Mediante el análisis de la última fracción del aire espirado se determinan las presiones parciales de O_2 (PETO2) y CO_2 (PETCO2), las cuales son indicativas de la concentración de estos gases a nivel alveolar. Estableciendo relación entre parámetros ventilatorios y gaseosos se obtienen datos como los equivalentes respiratorios de O_2 y CO_2 (VE/VO2 y VE/VCO2), que informan sobre la utilización del aire inspirado.

Los **equivalentes ventilatorios** resultan del cociente entre VE, VO2 y VCO2. El equivalente ventilatorio para el O_2 (VE/VO2) revela el grado de eficacia en el intercambio gaseoso, al indicar cuántos litros de aire se deben ventilar para poder consumir un litro de O_2. Cuanto más bajo es este equivalente, menor es la cantidad de aire necesaria ventilada para consumir un litro de O_2, reflejando un transporte más eficiente. Un VE/VO2 inferior a 20 indica una eficacia ventilatoria correcta, y el entrenamiento promueve un descenso en este cociente, en asociación con una mejoría en la extracción y uso del oxígeno.

A partir del conocimiento de la relación entre la capacidad de consumo de O_2 (VO2) y una mayor capacidad para los esfuerzos de resistencia aeróbica, han sido muchos los métodos que han pretendido medir el VO2, así como la producción de CO_2 (VCO2). El consumo máximo de oxígeno (VO2 máx) como fundamento fisiológico de la capacidad de rendimiento en resistencia general se puede considerar que es el valor más representativo de esta cualidad física, su evaluación se realiza objetivamente en ml/minuto, en función de las características del esfuerzo. De forma más individual se analiza el VO2 en función del peso corporal (VO2/kg peso). Un valor alto representa una condición favorable para las competiciones de resistencia general con predominancia aeróbica.

Actualmente se sabe que la acidosis metabólica que tiene lugar durante ejercicios intensos es en realidad consecuencia del intercambio de gases a nivel celular y, por lo tanto, puede ser evaluada mediante el análisis del intercambio de gases a nivel pulmonar. En principio para la determinación de dicho umbral se utiliza la pérdida de la linealidad en la ventilación pulmonar (VE), coincidente con un incremento de la producción de CO_2 (VCO2) junto al consumo de O_2 (VO2). Sin embargo, actualmente la técnica que plantea mejores perspectivas en el futuro está basada en la evolución de los equivalentes de O_2 y CO_2, observándose en la zona del umbral anaeróbico un incremento del equivalente de O_2 (VE/VO2) sin un aumento del "equivalente de CO_2" (VE/VCO2).

El umbral anaeróbico tiene unas consecuencias importantes en lo que a la técnica de entrenamiento se refiere, ya que es conocido que resulta difícil aumentar el VO2 máx, siendo sin embargo más

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

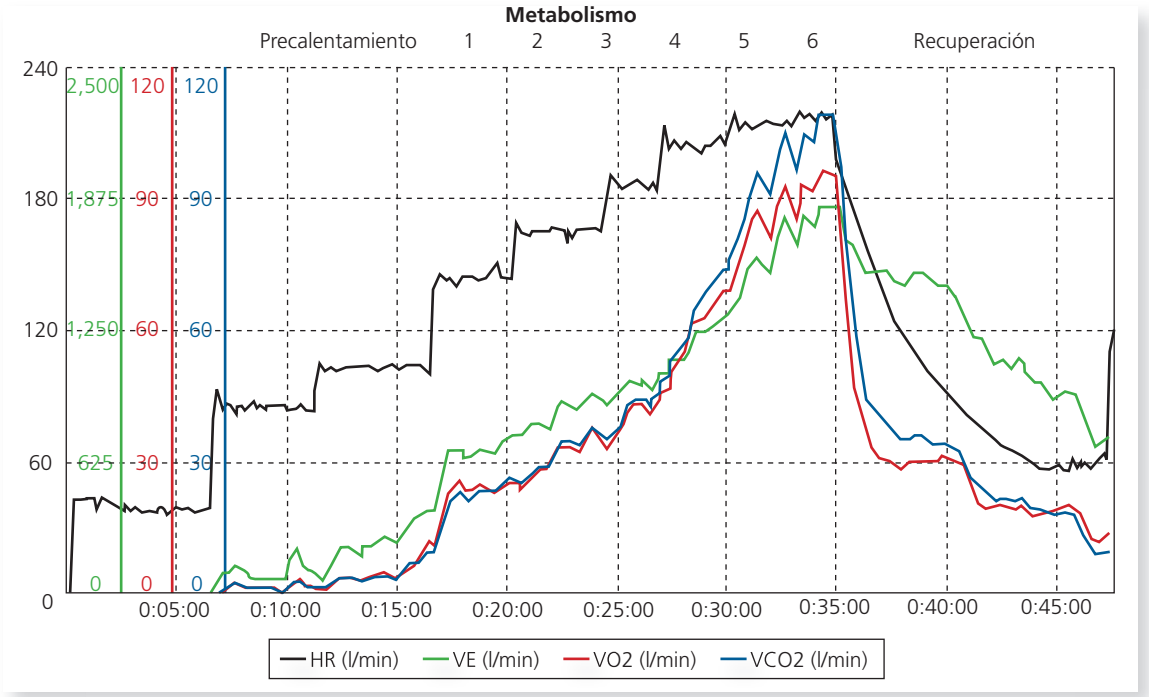


Figura 82.11 Representación gráfica de los valores de frecuencia cardíaca (HR), consumo de oxígeno (VO2), producción de anhídrido carbónico (VCO2) y el volumen minuto respiratorio (VE) durante una prueba ergoespirométrica. Se observa el punto donde la gráfica de producción de CO_2 supera ligeramente a la gráfica de consumo de oxígeno (umbral aerobio), y el punto donde la gráfica de producción de CO_2 se separa significativamente de la de oxígeno (umbral anaerobio), lo que indica la instauración definitiva de un metabolismo eminentemente anaerobio.

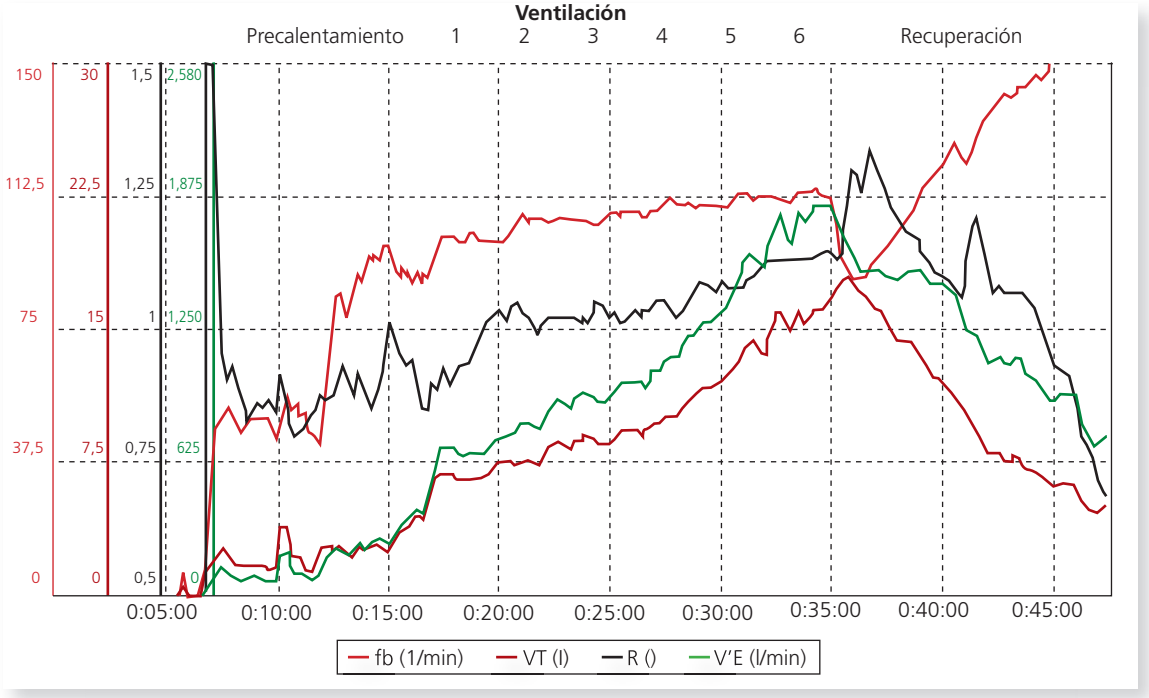


Figura 82.12 Representación gráfica de la frecuencia respiratoria (fb), el volumen tidal (VT), el volumen minuto y el cociente respiratorio (R) durante una prueba ergoespirométrica. Se observa cómo a partir del escalón 2, donde se instaura el galope para mantener la velocidad, el aumento de la frecuencia respiratoria es muy ligero en comparación al aumento del VT, debido al acoplamiento que se produce entre el tranco y la respiración.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

fácilmente aumentable el umbral anaeróbico y beneficiándose de esto el estado de entrenamiento.

El consumo de O_2 (VO2) es la capacidad de captación y utilización del O_2 a una intensidad de esfuerzo determinada. El **consumo máximo o VO2 máx** indica la tasa máxima de utilización del O_2 en el ejercicio y expresa la capacidad aerobia máxima del caballo, por tanto, es una medida muy importante en atletas. Este parámetro integra la eficacia y coordinación entre los sistemas respiratorio, cardiovascular y neuromuscular, proporcionando información fisiológica y metabólica.

Para evitar la realización de una actividad física supramáxima, algunos autores prefieren la medición de **VO2pico o valor máximo** alcanzado por el caballo durante el ejercicio. Los caballos más entrenados y con un nivel de forma física superior muestran valores más altos de VO2pico. Además, un efecto del entrenamiento es el aumento de VO2pico-máx, atribuido fundamentalmente a incrementos del rendimiento cardíaco, volumen contracción y capacidad oxidativa muscular.

El VO2 en las distintas velocidades es un parámetro que puede modificarse con el entrenamiento. Es el que nos muestra el tipo de sustrato (grasas o hidratos de carbono), elegido en un momento determinado, y el tipo de metabolismo (aerobio o anaerobio).

El VCO2 es un parámetro que indica directamente el costo metabólico en un momento determinado. El costo metabólico tiene muy poca variación con el entrenamiento y depende fundamentalmente de que la biomecánica de sus movimientos sea más o menos económica.

El VE indica la capacidad ventilatoria del animal. De este modo, VE aumenta de forma lineal durante el ejercicio submáximo, alcanzando un valor máximo durante un ejercicio intenso (Castejón-Riber y cols., 2012). Esto está directamente relacionado con el VO2, pero también con la termorregulación. Depende de dos factores: el volumen de aire intercambiado en cada respiración (VT) y la frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria viene condicionada por la frecuencia de tranco. En cada tranco (al galope), en condiciones normales, el animal realiza un ciclo respiratorio.

La fb (frecuencia respiratoria) va aumentando ligeramente al aumentar la velocidad, y se mantiene constante mientras no se modifica esta, pudiendo llegar hasta 120-148 resp/min. El marcado aumento cuando concluye el ejercicio tiene dos componentes; por un lado, debe compensar el débito de oxígeno que se origina durante el ejercicio y, por otro, es un efecto netamente termorregulador (la frecuencia respiratoria aumenta para disminuir la temperatura orgánica).

El VT es el volumen de aire intercambiado en una respiración. Depende de la profundidad de la respiración. Al haber mayor demanda de O_2 por una mayor producción de CO_2, se produce una respiración más profunda. Se observa en la gráfica como la mayor demanda de O_2 se ha producido en la última etapa. Este parámetro es entrenable y es un buen indicador de forma física. En el caballo en reposo muestra valores de 5-7 litros y aumenta de forma lineal con la velocidad de ejercicio, pudiendo llegar hasta los 15 litros.

El **cociente de intercambio respiratorio** o RER (*respiratory exchange ratio*) (VCO2/VO2) es un reflejo del sustrato energético usado preferentemente durante el ejercicio. Cuando se empiezan a metabolizar los glúcidos, VCO2 aumenta de forma más intensa que VO2, de modo que RER supera el valor de 1 (figura 82.10).

Se ha desarrollado un segundo método, determinando de forma simultánea VO2 y VCO2 alveolar, al final de la espiración. Se trata de la técnica conocida como V-slope. Esta técnica se basa en que el VO2 es una variable independiente que mide el metabolismo aerobio, y el VCO2 por debajo del umbral láctico aumenta linealmente con VO2. A mayores velocidades, sin embargo, la pendiente aumenta debido al CO_2 añadido por la amortiguación del ácido láctico por el bicarbonato. El punto de la gráfica en el cual se produce la modificación de la pendiente y que corresponde a la transición de la relación VO2-VCO2 es el umbral ventilatorio.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Birks, E.K.; Durando, M.M. y Martin, B.B. "Pruebas de ejercicio clínicas: evaluación del atleta de bajo rendimiento". En: *Medicina y cirugía de los equinos*. 2007. Editorial Inter-médica. Buenos aires, Argentina.
- Blanco Romero, L. *Adaptaciones bioquímicas del músculo esquelético debidas al entrenamiento en caballos de raza española y árabe*. 1995. Tesis doctoral. Universidad de Córdoba.
- Castejón, F.; Rubio, D.; Tovar, P.; Vinuesa, M. y Riber, C. "A comparative study of aerobic capacity and fitness in three different horse breeds (Andalusian, Arabian and Anglo-Arabian)". *J. Vet. Med.* 1994; A 41: 645-652.
- Castejón, F.M. "Determinación de la capacidad física y control de entrenamiento". En: *El caballo Español*. 1995. Ed. Junta de Andalucía. Consejería de Agricultura y Pesca.
- Clayton, H.M. "Physical fitness for the equine athlete". *Equine Vet. Educ*. 1995; 7 (5): 264-269.
- Essén-Gustavsson, B.; Ronéus, N. y Pösö, A.R. "Metabolic response in skeletal muscle fibres of Standardbred trotters after racing". *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol*. 1997; 117 (3): 431-436.
- Kinderman, W.; Simon, G. y Keul, J. "The significance of the aerobic-anaerobic transition for determination of workload intensities during endurance training". *Eur. J. Appl. Physiol.* 1979; 42:25-34.
- Muñoz, A.; Santisteban, R.; Rubio, M.D.; Vivo, R.; Agüera, E.I.; Escribano, B.M. y Castejón, F.M. "The use of functional index to evaluate fitness in the Andalusian horse". *J. Vet. Med. Sci.* 59(9):747-752.
- Muñoz, A.; Santisteban, R.; Rubio, M.D.; Agüera, E.I.; Escribano, B.M. y Castejón, F.M. "Locomotor, cardiocirculatory and metabolic adaptations to training in Andalusian and Anglo-Arabian horses". *Res. Vet. Sci.* 1998; 66, 25-31.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Santisteban, R.; Vivo, R.; Agüera, S. y Castejón, F.M. "Investigation of standadized exercise test according to fitness level for Three-Day Event Horses". *J. Equine Sci.* 1998; 9, 1, 1-7.
- Persson, S.G.B. "Evaluation of exercise tolerance and fitness in the performance horse". En: *Equine Exercise Physiology*. 1983. Snow, D.H.; Persson, S.G.B. y Rose, R.J. (eds.). Granta Editions. Cambridge.
- Rubio, M.D. y col. "Comparative hematological study of two breeds of foals (Andalusian and Arab) subjected to exercise of progressive intensity". *J. Vet. Med. Sci*. 1995; 57, 2, 311-315.
- Rubio M.D. y col. "Influence of trotting and galloping exercises on erytrogram of andalusian horses stallions". *J. Equine Vet. Sci*. 1996; 16, 6, 249-253.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Índice analítico

Abomaso 563, 620, 625, 650, 655, 698-701, 704, 707-709, 714

Absorción intestinal 532, 533, 585, 681, 684, 691, 714, 715, 733-754, 788, 834, 836, 841, 842, 848, 849, 851-853, 867, 868, 877, 883, 1021, 1140, 1174

Acetilcolina 22, 60, 95, 96, 102, 103, 109-111, 113, 114, 138, 152, 236-241, 251, 398, 430, 431, 433, 434, 482, 568, 611, 613, 615, 616, 618, 623, 629, 638, 650, 653, 668, 728, 771, 772, 787, 876, 904-909, 912, 915, 926, 929, 944, 965, 1137, 1142, 1172

Ácido clorhídrico 553, 556, 649, 650, 668, 788, 862, 883, 892,1140

Ácido láctico 138, 139, 362, 411, 415, 553, 556, 560, 710, 715, 1140, 1148, 1171, 1182-1184, 1188, 1189, 1205, 1206, 1209, 1210, 1228, 1246

Actina 17, 60, 61, 63-69, 71, 72, 77, 78, 80, 83, 86, 87, 89, 90, 91, 93, 94, 283, 303, 339, 340, 348, 610, 664, 665, 969, 1003, 1004

ACTH 109, 249, 259, 305, 671, 761, 764, 784-787, 790, 795, 797, 799, 800, 814, 815, 886-889, 892, 896-900, 905, 914, 915, 926, 930, 931, 944, 991, 1006, 1007, 1013, 1014, 1021, 1023, 1069, 1071, 1087, 1110, 1147, 1193, 1197, 1220, 1221, 1225, 1226

Adenohipófisis 759, 761, 782-788, 793-802, 814, 942, 958, 970, 976, 1014, 1016, 1022, 1055, 1071, 1081, 1100, 1101

Adenosín monofosfato cíclico (AMPc) 16, 17,19, 80, 84, 85, 87, 94, 96, 104, 107, 184, 185, 188, 311, 398, 401, 429, 431, 544, 545, 640, 641, 643, 653, 654, 662-666, 670, 681, 687, 763, 767, 770, 774, 775, 777, 809-812, 824, 826, 840, 850, 879, 888, 893, 896, 897, 908-910, 921, 927-931, 933, 942, 943, 974, 975, 980, 981, 1003, 1004, 1016, 1027, 1100, 1110, 1135, 1136, 1147

Adenosina 18, 101, 109, 110, 238, 240, 251, 412, 428, 429, 431, 441, 443, 517, 568, 573, 640, 746, 747, 763, 882, 896, 1202, 1207

Adaptabilidad pulmonar 456

ADH (hormona antidiurética) 260, 431, 436, 437, 508, 518, 526, 527, 534, 540, 543-548, 701, 785-790, 892, 894, 898, 918-922, 990, 1220, 1221

Adrenalina 8, 20, 109, 230, 233, 236-239, 308, 397, 399, 400, 433, 436, 437, 443, 532, 596, 629, 670, 701, 706, 707, 728, 761, 764, 772, 784, 787, 860, 876, 883, 891, 902-915, 928, 1084, 1100, 1142, 1171, 1174, 1190, 1192, 1223, 1224, 1227

Agente tensoactivo 495, 893

Aldosterona 436-438, 518, 527, 529, 531, 534, 535, 645, 728, 742, 761, 764, 800, 886-889, 893-900, 909, 911, 914, 918-923, 974, 990, 1193, 1223-1229

Alergias 333, 752

Andrógenos 761, 764, 778, 799, 814, 847, 852, 880, 887, 888, 896, 899, 900, 939, 949, 951, 958, 959, 971, 974, 1013, 1033, 1034, 1036, 1045-1047, 1063, 1072, 1130, 1134, 1135, 1144

Anestro lactacional 1027

Angiotensina II 109, 111, 397, 430, 436, 437, 509, 515, 517-519, 529, 534, 535, 789, 886, 895-898, 918, 919, 922, 1227, 1228

Animal descerebrado 199

Animal espinal 194, 195, 198, 199

Animales de laboratorio 328, 604, 666, 1115-1127

Anticuerpos 10, 274, 293-297, 302, 305, 306, 312, 318-321, 324-333, 634, 721, 752, 858, 923, 925, 951, 1028, 1109, 1176

Antígeno 293-297, 304, 305, 307, 318-334, 752, 923, 924, 951, 952

Aparato vestibular 168, 192, 200, 203-208, 214, 215

Aparato yuxtaglomerular 508-510, 519, 523, 1127, 1128

Asa de Henle 507-511, 522-535, 538-549, 558, 559, 919, 921

ATP 16, 17, 21, 31, 34, 36-38, 43, 60, 62, 67-73, 77, 78, 84-86, 90-96, 101, 109, 110, 138, 157, 183-185, 240, 291, 292, 339, 340, 362, 363, 462, 473, 517, 533, 545, 570, 571, 572-575, 599, 611, 613, 618, 623, 629, 640, 641, 651, 663, 681, 691, 711, 727, 736, 738, 739, 743, 746, 750, 751, 767, 806, 821, 827, 832, 843, 876, 903, 904, 910, 921, 1004, 1005, 1110, 1154, 1162, 1182-1188, 1202-1207

Audición
- mecanismos 170, 172, 173

Automatismo cardíaco 364

Aves
- digestión 33, 581, 582, 587, 588
- respiración 489-497

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Balance térmico 1169
Barorreceptores 121, 398, 422, 432- 435, 480, 482, 484, 518, 548, 918, 1193, 1194, 1196, 1222
Basófilos 284, 300, 301, 304-306, 310, 312, 313, 326, 331, 333, 893
Bastones 121, 148-161, 171, 169, 808, 810, 811
Bilirrubina 293, 295, 688, 692-696, 727
Bilis 230, 293, 668, 672, 684, 686-696, 724, 726, 727, 744, 745, 819, 864, 865, 890
Bioenergética 586
Blastocele 983, 984, 1067, 1148
Blastocisto 983, 984, 1037, 1067, 1085, 1095, 1096, 1107, 1108, 1113, 1121, 1126
Bóvidos 147, 177, 252, 287, 637, 689, 701-705, 707, 1043-1059
Bradicinina 109, 138, 139, 304, 429-431, 518, 519, 568, 637, 643, 897, 918, 920, 929
Buche 625, 637, 718-721, 725-728, 730, 1140, 1149
Cabras 264, 293, 698, 814, 837, 941, 963, 988, 998, 1006, 1061-1075
Calciferoles 845
Calcio 4, 17, 36-38, 102, 107, 108, 179-185, 188, 238, 240, 274, 292, 302, 325, 330, 339-343, 347, 348, 351, 363, 401, 430, 431, 526, 532, 533, 552, 663, 664, 668, 672, 680, 681, 686, 695, 728, 743, 744, 763, 765, 770, 774, 775, 787, 811, 818, 824, 831-855, 873, 876, 880, 892, 906, 909, 911, 918, 921, 926-933, 940, 942, 952, 959, 967, 982, 987, 1003-1005, 1020, 1135, 1139-1142, 1148, 1175, 1222
Calcitonina 109, 533, 572, 652, 744, 761, 833, 834, 837, 843, 844, 849, 850, 852, 930, 940, 944, 1140, 1222
Calicreínas 345, 349, 518, 519, 636, 643, 920-922
Calostro 700, 701, 752, 988, 1019, 1028, 1029, 1040, 1088, 1089, 1126
Canales
  calcio 19, 102, 179, 180, 774, 841, 848
  potasio 82, 102, 180, 275, 876
  sodio 49, 52, 54, 102, 105, 107, 126, 179, 180, 188
Capacidades pulmonares 452
Capacitancia 44-46, 55, 401, 408, 428, 432, 433, 1194
Capilares 6, 9-11, 30, 61, 75, 80, 86, 270, 274, 277, 282, 289, 306, 313, 356-359, 362, 365-367, 401, 405-416, 420, 422, 424, 433, 440, 442, 443, 448, 456, 462, 463,465, 467, 484, 492, 495, 498-500, 507, 510-517, 522-525, 528-532, 652, 660, 661, 684, 734, 761, 763, 782, 786, 789, 795, 796, 809, 818, 822, 851, 875, 879, 886, 919, 924, 985, 986, 1011, 1026, 1052, 1070, 1105, 1203, 1204, 1208
Cápsula de Bowman 507, 510-516, 522
Catecolaminas 109, 238, 397, 401, 433, 436, 482, 518, 575, 598, 761, 764, 811, 877, 890, 892, 897, 901-922, 928, 931, 944, 965, 1100, 1168, 1193-1195, 1198, 1221-1227
Células
  de Golgi 214
  de la glía 29, 30
  de Purkinje 214-215
  del cerebelo 214-215
  en cesto 214
  estrelladas 214, 611, 685
  granulares 186, 214-216, 300, 455, 509, 510, 517, 518, 897
  linfoides 319, 320, 333, 752, 923
Centro respiratorio 229, 261, 478-486, 500, 501, 556, 557, 758, 912, 1198
Cerebelo 110, 112, 142, 143, 172, 192, 199, 200, 203, 206-208, 212-217, 220, 224, 225, 229, 704, 729, 805, 923
Ciclo cardíaco 376-379, 386-393, 442
Ciclo estral 187, 283, 929, 962-967, 970, 972-974, 989, 1013, 1027, 1033-1035, 1044, 1050, 1051, 1052, 1061, 1064- 1066, 1073, 1078, 1080-1082, 1085, 1086, 1096, 1100-1108, 1111, 1116-1123, 1125, 1130
Ciclo respiratorio 381, 448-452, 455, 456, 478-480, 484, 491, 494, 495, 497, 501, 1246
Circulación
  arterial 405, 434, 886
  bronquial 440
  consideraciones generales 355-367
  del lecho capilar 11, 408, 409, 415, 1240
  encefálica 411, 441
  fetal y neonatal 443, 444, 985, 995, 996, 1006, 1017
  hepática 442, 598
  renal 443, 511, 519, 918, 922
  venosa 148, 405
Clara 1137-1139, 1142, 1148
Coagulación sanguínea 336-340, 342-348, 350, 351
Cobaya 454, 624-626, 686, 691, 693, 985, 1116, 1123, 1124, 1159
Colecistocinina 22, 109, 593, 603, 619, 656, 709, 730, 747, 748, 858
Colesterol 32, 33, 282, 662, 672, 673, 684, 686, 688-692, 695, 696, 735, 747, 748, 749, 764, 800, 828, 845, 846, 878, 886-889, 898, 911, 929, 931, 974, 975, 981, 1019, 1132, 1133, 1135, 1136
Complemento 302, 313, 314, 325-331, 1096
Comportamiento 51-54, 125, 133, 136, 137, 176, 182, 186-188, 246-250, 253-265, 386, 465, 592, 593, 603, 625, 666, 700, 706, 760, 766, 782, 786, 787, 798, 804, 858, 928, 943, 962, 964, 965, 972, 974, 996, 1014, 1026, 1038, 1050, 1051, 1056, 1057, 1062, 1066, 1071-1073, 1078, 1080, 1082, 1088-1092, 1100,1106, 1110, 1111, 1118, 1119, 1121, 1122, 1124, 1126, 1134, 1142, 1143, 1147-1150, 1166, 1171, 1172, 1176, 1197
Comunicación intercelular 14, 15, 20, 860, 969

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Concentración de la orina 538-544, 543, 544, 546-548

Conducta 8, 11, 228, 246-266, 410, 593, 596, 599, 965, 975, 1032, 1034, 1035, 1049, 1057, 1064, 1065, 1066, 1072, 1103, 1105, 1106, 1111, 1122, 1124, 1135, 1176

Conductibilidad cardíaca 364, 380

Conejo 132, 143, 144, 153, 154, 221, 222, 240, 241, 252, 259, 261, 284, 288, 408, 412, 414, 423, 454, 539, 589, 601, 603, 611, 624-630, 660, 669, 686, 691, 693, 734, 1116, 1124, 1125, 1158, 1159

Conos 121, 148, 150, 155-161, 808, 810, 811, 963

Contractibilidad cardíaca 364, 390, 442

Corazón
- activación 371, 372, 377, 378, 380, 386, 398
- estructura 81, 358
- nutrición 362
- regulación 1194
- sonidos 380, 387, 388
- tamaño 361, 363, 401
- válvulas 5, 356, 360-362, 386-388, 392, 393, 400, 401, 405, 423, 424, 1195

Córnea 131, 147-150, 202, 263

Coroides 147-151, 155, 407

Corteza
- adrenal 7, 437, 518, 761, 787, 799, 814, 885-900, 902, 908, 914, 915, 918, 919, 930, 996, 1002, 1006, 1007, 1110, 1221, 1223, 1226
- cerebral 123, 128, 141, 143, 154, 186, 192, 199, 200, 201, 213, 216, 220-222, 224, 228, 246, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 398, 422, 478, 479, 570, 613, 631, 805, 906, 907, 1176
- motora 109, 144, 192, 200, 203, 208, 212-225, 412, 571
- sensorial 192, 193, 207, 214, 215, 220-224, 254
- somestésica 143, 144

Corticoides 877, 889, 891, 893, 939, 996, 1002, 1007, 1087, 1223, 1225

Corticoides sexuales 886, 899

Corticosterona 798, 799, 800, 886, 888, 890, 893, 1023, 1142, 1225

Cortisol 259, 309, 606, 761, 764, 766, 787, 790, 797, 799, 800, 826, 886-892, 899, 900, 904, 905, 914, 915, 918, 926, 991, 997, 1000, 1002, 1018, 1069, 1072, 1111, 1190, 1221, 1225-1227, 1230

Crecimiento 10, 14, 18, 22, 65, 109, 236, 284-287, 291, 311, 324-326, 336, 338-340, 348, 350, 360, 430, 471, 472, 533, 572, 573, 583-589, 604, 607, 700, 709, 711, 759, 762, 766, 770, 776, 782, 784-787, 794-800, 813, 826, 828, 829, 833, 834, 837, 840, 842, 849, 850, 852, 854, 868, 877, 880, 881, 888, 891, 892, 898, 909, 915, 921, 924, 926, 927, 930, 935-945, 946, 955, 959, 962, 965, 969, 971-976, 983, 984, 988-990, 997, 1003, 1012-1019, 1022, 1023, 1029, 1032, 1035, 1036, 1044-1050, 1053, 1056, 1063, 1066-1068, 1070, 1078, 1080, 1081, 1089, 1102, 1108, 1109, 1111, 1118-1127, 1130-1138, 1142, 1147, 11 16, 1172, 1173, 1208, 1220-1222, 1230

CRH 109, 573, 603, 606, 607, 785, 786, 787, 796, 797, 814, 888, 899, 914, 915, 944, 1006, 1007, 1221, 1226

Cristalino 20, 147-153, 234, 304, 1045

Cuerpo lúteo 759, 799, 929, 930, 962, 965, 968-971, 973, 974, 976, 988-990, 995, 996, 1000-1002, 1013, 1033-1036, 1038, 1046, 1048-1053, 1057, 1058, 1065-1067, 1080, 1102, 1104, 1108, 1109, 1110, 1113, 1114, 1116, 1118, 1126, 1130, 1134

Defecación 194, 235, 243, 262, 264, 266, 450, 478, 627, 629, 630, 631, 725

Deglución 170, 201, 202, 223, 257, 478, 484, 490, 596, 600, 614, 615, 617, 619, 634-637, 655, 705-707, 720, 724, 725

Desequilibrio ácido-base 556

Despolarización 23, 40, 41, 46-56, 70, 71, 74, 82, 90, 92-96, 101-107, 112, 122, 138, 179-181, 184, 185, 188, 204, 359, 364, 370-373, 377, 398, 412, 430, 611, 612, 897, 906, 982, 1026, 1195

Detrusor 231-234, 568-574, 912, 914

Difusión de gases 463, 466

Digestibilidad 588, 711

Digestión pancreática 671

Dilución de la orina 508, 511, 537-549

Discos intercalares 80-82, 358-360

Dolor 58, 109, 110, 120, 121, 123, 125-130, 137-142, 195, 196, 220-222, 254, 265, 266, 308, 313, 337, 436, 485, 572, 574, 602, 612, 622, 680, 750, 765, 782, 811, 854, 889, 899, 907, 929

Dopamina 109, 110, 233, 240, 482, 532, 598, 662, 761, 764, 788, 796, 797, 826, 902-909, 928, 944, 963, 964, 976, 1016, 1025, 1064-1066, 1100

Ecocardiografía 389, 390, 391, 393, 1197

Ecuación
- de Goldman 43, 50
- de Nernst 39, 42-46, 50, 51

Efecto Donnan 35, 273

ECG 371, 373, 377-381, 386, 387, 976, 988, 991, 1080, 1082, 1120, 1124, 1126

EEG 200, 246-255

Ejercicio
- adaptaciones musculares 1201-1217
- tolerancia 1192, 1233-1246
- respuesta cardiovascular 1192-1197, 1236
- respuestas hematológicas 1191-1199
- respuesta respiratoria 486

Endocitosis
- mediada por receptor 38-39

Enterocitos 676-679, 691, 734-741, 744, 745, 747, 748, 750, 753, 860, 930

Entrenamiento 74, 1092, 1096, 1184-1187, 1193, 1196, 1197, 1201-1230, 1234-1246

Envejecimiento 15-23, 282, 284, 293, 711, 759, 798, 808, 852

Eosinófilos 300-305, 308, 310-313, 325, 331, 893

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Equilibrio 4, 9, 35, 37, 39, 41-46, 48, 49, 77, 86, 107, 120, 124, 170, 184, 192, 195, 200, 203-208, 214, 216, 228, 273, 274, 276, 278, 279, 289, 302, 336, 343, 351, 397, 399, 401, 410, 415, 416, 422, 457, 462-467, 471, 472, 475, 506, 508, 516, 519, 541-543, 545, 555, 596, 602, 634, 666, 688, 691, 709, 739-743, 764, 782, 822, 826, 832, 834, 837, 849, 868, 886, 889, 890, 893, 907, 931, 959, 989, 1004, 1071, 1084, 1154, 1160, 1166, 1170, 1195, 1198, 1209, 1212, 1221, 1223, 1239

Equilibrio ácido-base 506, 508, 551-563, 584, 766

Equinos 167, 263, 264, 296, 838, 853, 970, 974, 986, 988, 1031-1042, 1095, 1166, 1170, 1172, 1192-1195, 1202-1210, 1220, 1222, 1225, 1240, 1244

Eructación 702, 704, 707

Espacio muerto 448, 453, 454, 455, 468, 485, 490, 497, 501, 1171

Espiración 202, 447-459, 479, 480, 484, 485, 490, 494-497, 501, 620, 1217, 1246

Eritrocitos 270-272, 275, 277, 281-298, 300, 310, 343, 357, 470, 473, 475, 499, 500, 552, 554, 557, 692, 893, 918, 922, 923, 933, 1104, 1190, 1192, 1228

Eritropoyesis 284-286, 291, 293, 694, 923, 990, 1228

Eritropoyetina 284-286, 464, 506, 828, 918, 922, 923, 1193, 1227, 1228

Esclerótica 146-150

Espermatogénesis 799, 951-958, 1041, 1042, 1063, 1064, 1073, 1119, 1120, 1126, 1144-1147, 1173

Esteroidogénesis 799, 880, 887, 930, 974, 988, 1100, 1134-1138

Estrés 11, 20-24, 259, 265, 302, 306-309, 343, 366, 389, 398, 399, 432, 433, 436, 539, 585, 603, 618, 629, 644, 655, 726, 765, 778, 779, 782, 787, 798, 800, 811, 852, 883, 886, 889-892, 899, 902, 906-908, 914, 915, 946, 964, 965, 970, 1002, 1017, 1026, 1033, 1056, 1063, 1072, 1079, 1084, 1094, 1111, 1116, 1118, 1157, 1166, 1189, 1193, 1211, 1221, 1223, 1236

Estrógenos 87, 260, 573, 761, 764, 778, 796, 799, 838, 847, 852, 877, 889, 899, 910, 939, 945, 952, 964, 965, 967, 969, 971, 974-976, 984, 988, 989, 991, 995-1006, 1012-1014, 1016-1020, 1024, 1027, 1033-1036, 1038-1040, 1042, 1049, 1052-1057, 1062-1070, 1080, 1100, 1101-1114, 1121-1126, 1130, 1135, 1140, 1142, 1144, 1147

Excitabilidad cardíaca 364

Exocitosis 38, 101, 102, 179, 238, 241, 340, 455, 482, 545, 574, 637, 638, 641, 651, 663-665, 739, 743, 748, 752, 763, 822, 824, 832, 875, 906, 982, 983, 1020, 1026, 1084

Eyaculación 232, 243, 260, 261, 788, 913, 914, 929, 950, 952,954, 980, 1041, 1072, 1073, 1074, 1090, 1091, 1106, 1107, 1111, 1121, 1124, 1125

Factor natriurético auricular 431, 436, 437, 519, 534, 535

Factores de crecimiento 22, 284, 286, 287, 311, 339, 430, 795, 797, 849, 852, 927, 930, 937, 1018, 1019, 1135, 1137, 1138

Fagocitosis 38, 39, 300-307, 315, 318, 331, 349, 986, 1084

Fecundación 260, 799, 952, 966, 967, 980-983, 1039, 1051, 1052, 1062, 1066, 1067, 1078, 1083-1085, 1091, 1093, 1095, 1117-1126, 1133, 1137-1139, 1141, 1143, 1147, 1148

Feto 262, 310, 319, 328, 332, 443, 482, 569, 789, 815, 842, 843, 850, 851, 958, 967, 976, 983, 985-990, 992, 995, 997, 999-1007, 1013, 1019, 1028, 1037, 1038, 1040, 1045, 1052-1055, 1066-1069, 1085-1088, 1101, 1108-1113, 1116, 1118, 1122, 1126

Fibras
- cardíacas 80-82, 86, 365, 400
- no adrenérgicas, no colinérgicas (NANC) 240, 613
- tipos 57, 58, 73-75, 80, 126, 133, 363, 1203, 1204, 1206, 1208

Fibrina 313, 336, 339-344, 347-352

Fibrinólisis 336, 337, 343, 348, 349, 351, 880

Foliculogénesis 799, 971, 974, 975, 1033, 1224, 1131, 1134

Fósforo 62, 533, 686, 728, 759, 818, 831-855, 892, 911, 940, 987, 1140, 1142, 1207

Fotorrecepción 145-164, 962, 963

Fóvea 147, 148, 153, 156, 160, 163

Frecuencia respiratoria 200, 201, 248, 454, 455, 480-485, 500, 501, 1088, 1168, 1171, 1173, 1197, 1198, 1238, 1239, 1244, 1245, 1246

FSH 249, 760, 761, 764, 784-786, 795-799, 814, 930, 950, 954, 958, 959, 964-975, 991, 997, 1013, 1027, 1032-1038, 1046-1055, 1065, 1068, 1071, 1072, 1081, 1082, 1086, 1100-1108, 1117, 1119, 1123-1130, 1134-1138, 1144-1149, 1221

Función renal
- filtración glomerular 443, 510-517, 519, 522, 531, 538, 539, 546, 688, 764, 823, 836, 853, 854, 892, 898, 911, 920-922, 941
- secreción tubular 508, 511-513, 522-524, 530, 836, 941
- reabsorción tubular 511, 512, 517, 522-525, 528, 530, 534, 834-836, 841, 842, 881, 919

GABA 103-110, 434, 435, 602, 706, 808, 809, 812, 883, 945, 963, 965, 970, 971, 1066

Gallina 259, 278, 283, 339, 492, 497, 553, 589, 686, 693, 720, 724, 726, 902, 1130-1143, 1147, 1149

Gallo 1130, 1145-1148

Gametos 260, 950, 958, 964, 967, 980-982, 1122, 1139, 1147

Ganglios basales 109, 110, 143, 192, 200, 203, 211-217, 220, 224, 254, 258

Gasto cardíaco
- regulación 389, 396, 400, 428

Gastrina 109, 605, 619, 620, 626, 629, 630, 648, 649-656, 662, 667, 668, 677, 681, 682, 729, 730,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

761, 844, 852, 858, 861-868, 883, 929, 942, 1024

Gatos 87, 131-134, 143, 144, 147, 152-154, 161, 177, 179, 181, 194, 199, 200, 203, 208, 213, 222-224, 229, 246, 248, 251, 252, 253, 256, 258, 263, 264, 278, 283, 284, 288, 296, 297, 301, 308, 309, 320, 332, 350, 363, 411, 421, 449, 451, 452, 454, 473, 485, 507-509, 512, 553, 561, 571, 613, 614, 615, 622, 624, 627, 630, 635, 660, 666, 669, 693, 837, 853-855, 886, 890, 922, 946, 951, 953, 1029, 1099-1114, 1161, 1162, 1163, 1171, 1173, 1192

Gestación 87, 260, 263, 283, 309, 310, 358, 454, 585, 586, 684, 743, 815, 902, 912, 929, 963-968, 973, 975, 976, 979-991, 994-1008, 1012-1021, 1027-1029, 1036-1040, 1052-1062, 1064, 1066-1070, 1074, 1078, 1080, 1081, 1105-1088, 1101-1126, 1130, 1154, 1158, 1167

Glándula mamaria 707, 790, 842, 843, 892, 975, 976, 989, 990, 1010-1015, 1018, 1020, 1046, 1047, 1055, 1070, 1071, 1089, 1119

Glándulas
gástricas 648-651, 654
pineal 761, 803-815, 914, 962, 963, 970, 1032, 1033, 1036, 1063, 1071, 1079, 1134
salivales 201, 234, 634-645, 676, 713, 720, 872, 914, 1080

GH 248, 604, 606, 761, 764, 784-787, 795-798, 852, 867, 891, 909, 930, 936-946, 1013-1017, 1021-1023, 1028, 1119, 1125, 1137, 1142, 1147, 1150, 1220

GHRH 785-787, 796, 797, 937-945, 1147

Glicina 107-110, 287, 288, 347, 530, 558, 689-691, 727, 866

Globo pálido 192, 213

Glóbulos blancos 299-315

Glóbulos rojos 9, 277, 281-297, 499, 531, 1189, 1192, 1193, 1199, 1228, 1239, 1243

Glomérulo renal 407, 415, 832, 836

Glucagón 109, 230, 529, 592, 603-606, 620, 656, 670, 671, 729, 761, 765, 766, 787, 844, 861-868, 873-878, 880-884, 890-892, 911-918, 931, 942, 1190, 1226, 1227, 1230

Glucocorticoides 305, 593, 606, 778, 796, 799, 815, 824, 838, 847, 852, 868, 886-904, 908, 911, 914, 924, 928, 939, 940, 943, 945, 970, 995, 1006, 1007, 1014-1023, 1110, 1120, 1193

Glutamato 109-111, 177, 434, 435, 553, 602, 809, 812, 963, 965, 970, 971

GnRH 109, 111, 760, 764, 784-786, 796, 797, 799, 814, 815, 958, 963-965, 970, 971, 1027, 1028, 1032-1036, 1046, 1048, 1049, 1051, 1052, 1055, 1062-1066, 1071, 1072, 1080, 1082, 1100, 1101, 1108, 1111, 1113, 1125, 1127, 1134, 1136, 1137, 1146, 1147

Gotera esofágica 699, 700, 701

Granulocitos 300-314, 933

Grasas 78, 86, 182, 553, 580-588, 598, 599, 601, 603, 606, 614, 616, 637, 638, 651, 653, 656, 667, 669, 671, 686, 689, 698, 713, 726, 727, 734, 747-749, 798, 865, 873, 874, 877, 879, 891, 939, 940, 945, 990, 1013, 1019, 1022, 1157, 1184, 1186, 1237, 1246

Grupos sanguíneos 282, 293-297

Guanina monofosfato cíclico (GMPc) 16, 19, 80, 87, 97, 111, 121, 122, 429, 431, 436, 438, 664, 775, 980, 981, 1100

Gusto 120, 121, 137, 159, 176-178, 181, 184, 188, 201, 257, 265, 645, 720

Haptenos 318

Hematíes 281-297, 498, 828, 1192, 1224, 1239

Hemoglobina 272, 282-295, 357, 470-475, 498-500, 554-557, 560, 686, 692, 744, 922, 987, 1141, 1184, 1192, 1193, 1199, 1239, 1242

Hemostasia 336-352

Heterófilos 300, 302, 305, 306, 308, 309

Hidratos de carbono 4, 21, 33, 34, 86, 328, 580, 582, 588, 605, 637, 656, 668, 673, 747, 751, 865, 873, 877, 880, 890, 939, 971, 1154-1157, 1160-1162, 1246

Hígado 10, 20, 139, 230, 232, 284, 285, 289-293, 306, 307, 310, 312, 315, 319, 329, 343, 347, 351, 408, 412, 415, 442-444, 517, 530, 566, 581, 582, 598, 599, 602, 606, 607, 676, 683-695, 713, 718, 719, 724, 727, 729, 730, 744-747, 758, 759, 764, 765, 787, 788, 798, 805-807, 815, 822-824, 845-847, 864, 872-882, 890, 897, 906, 910-914, 918, 922, 925, 937-939, 943, 959, 984, 986, 1021, 1024, 1087, 1133, 1135, 1140, 1162, 1183, 1186, 1188, 1189, 1190, 1192, 1193

Hiperbilirrubinemias 693, 694, 695

Hiperinsulinemia 880

Hiperpolarización 40, 41, 46, 92, 96, 97, 103, 104, 111, 112, 122, 158, 204, 611, 775, 894

Hipertermia 313, 942, 1167, 1172, 1174, 1175, 1207

Hipertónico 271, 272, 539, 695, 739, 1222

Hipoinsulinismo 596

Hipoinsulinemia 879

Hipotálamo 109, 111, 143, 163, 179, 186, 188, 192, 200, 201, 220, 228, 229, 235, 246, 248, 253-260, 398, 422, 432, 501, 548, 592-607, 612, 645, 728, 729, 759-761, 765, 782-791, 794-797, 809-814, 818, 823, 824, 883, 888, 895, 899, 906, 907, 914, 915, 925, 926, 938, 942, 944, 951, 958, 963-966, 970-972, 1006, 1007, 1014, 1016, 1017, 1024-1026, 1032, 1033, 1036, 1048, 1049, 1062-1064, 1071, 1078, 1080, 1100, 1101, 1104, 1107, 1108, 1110, 1116, 1124, 1125, 1134-1136, 1146, 1147, 1149, 1166-1171, 1174, 1175, 1221, 1226, 1229

Hipotónico 271, 272, 279, 642, 739

Histamina 109, 110, 138, 139, 304, 305, 326, 331, 334, 411, 429, 431, 484, 532, 568, 648-655, 670, 681, 728, 859-861, 865-868, 893, 903, 929, 944

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Homeostasis 5-11, 22, 36, 60, 80, 96, 176, 192, 228, 229, 241, 256, 270, 284, 443, 506, 532, 546, 548, 552-554, 592, 598, 602, 605, 684, 740, 746, 759, 763, 765, 766, 791, 818, 834, 836, 837, 843, 849, 852, 868, 878, 883, 890, 918, 939, 940, 1224

Hormonas
adrenocorticotrópica 886, 896, 914, 915
aldosterona 518, 527, 529, 531, 534, 535, 645, 728, 742, 761, 764, 800, 886, 887, 889, 893-900, 909, 911, 915, 918-923, 975, 990, 1193, 1223-1229
antidiurética 436, 437, 508, 518, 534, 547, 701, 785-789, 892, 894, 898, 914, 918, 919, 922, 990, 1220, 1221
calcitonina 109, 533, 572, 652, 744, 761, 833, 834, 837, 843, 844, 849, 850, 852, 930, 940, 944, 1140, 1222
clasificación 760, 761
corticosterona 798-800, 886, 888, 890, 893, 1023, 1142, 1225
cortisol 259, 309, 606, 761, 764, 766, 787, 790, 797, 799, 800, 826, 886-892, 899, 900, 904, 905, 914, 915, 918, 926, 991, 997, 1000, 1002, 1018, 1069, 1072, 1111, 1190, 1221, 1225-1230
crecimiento 109, 604, 785, 787, 795, 798, 826, 828, 891, 909, 926, 936, 939, 941, 942, 988, 1013, 1022, 1125, 1137, 1220, 1230
estimulante de los melanocitos 602, 761, 795, 797, 784, 800
foliculoestimulante 799, 1013, 1046, 1100
funciones 766, 976, 991, 999, 1001, 1003, 1016, 1038, 1051, 1072, 1109, 1110, 1119, 1135, 1136, 1220, 1221, 1227, 1229
gastrointestinales 605, 656, 677, 704, 852, 857-869, 876, 1005, 1024
glucagón 109, 230, 529, 592, 603-606, 620, 656, 670, 671, 729, 761, 765, 766, 787, 844, 861-868, 873-878, 880-884, 890-892, 911-915, 918, 931, 942, 1190, 1226, 1227, 1230
glucocorticoides 305, 593, 606, 778, 796, 799, 815, 824, 838, 847, 852, 868, 886-896, 899, 900, 904, 908, 911, 914, 924, 928, 939, 940, 943, 945, 970, 995, 997, 1006, 1007, 1014-1023, 1110, 1120, 1193, 1225
insulina 109, 230, 523, 529, 534, 592-594, 600-607, 659, 669, 670, 730, 761, 766, 776, 787, 796, 798, 852, 858, 861-868, 873-884, 888-892, 909, 911-915, 918, 930, 931, 938-940, 942, 945, 946, 988, 990, 1013-1015, 1018, 1021-1024, 1063, 1138, 1190, 1226, 1227, 1230
β-Lipotropina 784, 797, 799, 800
luteinizante 761, 784-786, 793, 795, 797, 799, 880, 929, 964, 976, 1013, 1038, 1046, 1048, 1057, 1100, 1130, 1135, 1147, 1221
melatonina 251, 677, 761, 804-815, 914, 944, 963, 964, 970, 1033, 1063-1066, 1071, 1072, 1079, 1134
metabolismo 764, 823, 828
oxitocina 109, 761, 785, 786, 788, 789, 790, 893, 929, 975, 976, 995, 998-1007, 1024-1027, 1033-1036, 1040, 1067, 1069, 1071, 1073, 1084, 1087, 1088, 1089, 1110, 1118, 1119, 1137, 1142, 1197, 1220
paratiroidea 529, 533, 744, 833, 836-840, 847, 853, 854, 909, 1021, 1140, 1222
progesterona 87, 761, 764, 778, 780, 796, 798, 799, 877, 887, 888, 893, 899, 929, 962, 965, 967, 971-976, 983, 988, 989, 990, 991, 995-1007, 1012-1020, 1024, 1033-1040, 1048-1053, 1057, 1065-1069, 1074, 1081, 1110-1116, 1119, 1120, 1122-1126, 1134-1136, 1142
prolactina 109, 249, 534, 535, 603, 721, 761, 763, 776, 784, 785, 788, 795, 797, 798, 814, 852, 892, 909, 926, 930, 941-943, 976, 991, 996, 1012-1015, 1021, 1025, 1033-1035, 1046, 1067, 1071, 1072, 1081, 1082, 1088, 1089, 1102, 1105, 1108-1110, 1113, 1118-1122, 1126, 1127, 1149, 1221
receptores 778, 848
síntesis 606, 763, 786, 799, 814, 818, 821, 824, 826, 829, 862, 888, 974, 975, 1026, 1130
tiroideas 399, 596, 606, 684, 744, 761, 764, 766, 770, 771, 778, 779, 787, 796, 799, 814, 818-829, 852, 910, 930, 938, 939, 940, 943, 945, 988, 1021, 1023, 1108, 1119, 1137, 1144, 1146, 1222, 1230
tirotrópica 109, 249, 761, 784-788, 795-797, 799, 814, 818, 823-826, 829, 930, 942, 944, 1168, 1220-1222
transporte 757-767, 822

Humor acuoso 147, 148, 150

Humor vítreo 147, 148, 150, 156

Humor muscular 96

Huso muscular 125-127, 130, 132, 134, 192, 193, 195, 196, 484

Incubación 495, 1130, 1132, 1140, 1142, 1144, 1148-1150

Inflamación 30, 111, 304-307, 313-315, 325, 338, 361, 431, 574, 744, 749, 853, 868, 889, 892, 893, 926, 927, 932, 1092, 1176, 1236

Ingesta 176, 177, 181, 224, 228, 246, 259, 260, 262, 265, 531, 539, 548, 581, 588, 589, 591-607, 616, 617, 620, 621, 625, 628-630, 650-655, 667, 669, 681, 682, 699, 702, 704-709, 724, 725, 728-730, 739, 800, 834, 849, 865, 867, 868, 873, 876, 889, 894, 922, 1069, 1140

Inmunidad 306, 307, 317-333, 693, 701, 752, 753, 924, 925, 1028, 1126

Inmunoglobulinas 314, 326-329, 332, 333, 514, 636, 679, 689, 701, 752, 925, 987, 1010, 1014, 1019, 1020, 1028, 1089

Inspiración 183, 202, 405, 449-458, 479, 480, 483-485, 494-497, 500, 501, 614, 630, 990, 1195, 1199, 1217

Insulina 109, 230, 523, 529, 534, 592-594, 600-607, 659, 669, 670, 730, 761, 766, 776, 787, 796, 798, 852, 858, 861-868, 873-884, 888-892, 909, 911-915, 918, 930, 931, 938-940, 942, 945, 946, 988, 990, 1013-1015, 1018, 1021-1024, 1063, 1138, 1190, 1226, 1227, 1230

Intercambio transcapilar 413

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Intestino delgado 4, 202, 241, 242, 290, 408, 582, 583, 589, 601, 604, 605, 611, 612, 616-630, 646, 655, 656, 668-670, 672, 676-682, 701, 714, 718, 722, 724, 727, 734, 735, 739, 742, 743, 745-753, 834, 836, 849, 866, 867, 881

Iris 86, 87, 147-149, 154, 234, 238, 908, 909, 913, 1172

Islotes de Langerhans 660, 670, 671, 759, 787, 859, 873, 874, 883, 940

Isotónico 39, 271, 695, 1222

Jadeo 259, 478, 485, 495, 501, 634, 1114, 1167, 1170, 1171, 1173, 1174, 1176

Jugo gástrico 617, 650-655, 698, 726, 744, 745

Jugo pancreático 660, 666, 668, 671-673, 747, 748, 751, 864

Lactación 283, 585, 586, 588, 701, 766, 782, 788, 843, 849, 850, 852, 941, 943, 1000, 1009-1029, 1033, 1053, 1055, 1056, 1061, 1070, 1071, 1078, 1080, 1082, 1089, 1090, 1109, 1116, 1118, 1119, 1122, 1124, 1125, 1130

Lactógeno placentario 261, 798, 877, 988, 995, 1012, 1014, 1017, 1053, 1067

Lactogénesis 1013, 1014, 1016-1022, 1024, 1029, 1119

LH 109, 249, 760, 761, 764, 784-786, 795-797, 799, 813, 814, 880, 929, 930, 958, 959, 964, 965, 969, 970-976, 991, 996, 997, 1013, 1027, 1028, 1032-1036, 1046, 1048-1053, 1057, 1062-1066, 1071, 1072, 1078, 1081, 1086, 1100-1109, 1113, 1116, 1117, 1119-1127, 1130, 1134-1138, 1142-1147, 1149, 1221

Líneas 62, 67, 77, 80, 81, 89, 163, 179, 392, 457, 548, 702, 770, 936, 1012, 1044, 1056, 1075, 1079, 1088, 1116, 1119, 1120, 1122, 1124, 1199, 1214, 1237

Linfocitos 284, 300, 301, 305-315, 318-333, 339, 679, 734, 752, 798, 893, 923-925, 933, 1039, 1175, 1193

Linfocitos B 305, 312, 314, 318, 320-328, 331, 332, 679, 924, 925, 933

Linfocitos T 305, 306, 312, 320-326, 331, 332, 924, 925, 933

Leucocitos 270, 277, 284, 300-315, 325, 326, 331, 339, 346, 931, 933, 934, 980, 1020, 1117, 1121, 1123, 1133, 1193

Leucocitosis fisiológica 308

Leucopoyesis 310, 313

Leucotrienos 139, 432, 892, 926, 928, 931, 932-934

LHRH 930

Locomoción 74, 194, 199, 206, 246, 1182, 1192, 1195, 1197, 1199, 1202-1217, 1243

Luteólisis 893, 929, 962, 972-974, 998, 1001, 1035, 1036, 1056, 1051, 1052, 1066

Macrófagos 30, 284, 290, 293, 300, 306, 307, 311, 313-315, 319, 321, 322, 325, 326, 329, 331, 332, 339, 349, 431, 685, 798, 843, 850, 853, 923, 924, 933, 974, 1028, 1175, 1176

Magnesio 66, 274, 363, 526, 532, 533, 668, 686, 728, 745, 854, 940, 1003, 1139, 1140

Mamogénesis 1012, 1013, 1016

Masticación 201, 202, 223, 259, 265, 596, 600, 613, 614, 617, 619, 634, 636, 637, 648, 703, 747

Mecanorreceptores 120-122, 130-136, 142, 166, 222, 422, 479, 480, 483, 484, 500, 501, 569, 594, 600, 601, 619, 620, 622, 630, 644, 655, 707, 1025, 1194, 1198

Médula adrenal 6, 109, 231-233, 237, 432, 433, 434, 436, 761, 886, 902-916, 919, 928, 1192, 1195, 1197, 1198, 1223, 1224

Médula espinal 29, 30, 71, 105, 107-110, 113, 126, 128, 140-143, 192-209, 212, 213, 215, 220-225, 228, 229, 231, 233, 235, 243, 248, 260, 432, 478, 479, 501, 566, 569, 570, 571, 612, 613, 622, 624, 629-631, 719, 787, 811, 858, 907, 915, 984, 1024, 1071, 1168

Melatonina 251, 677, 761, 804-815, 914, 944, 963, 964, 970, 1033, 1063-1066, 1071, 1072, 1079, 1134

Membrana plasmática
- difusión facilitada 34-36, 529, 738, 747, 750, 751, 904
- difusión simple 34, 35, 650, 737, 738, 740, 745, 778, 807, 986
- mecanismos de transporte 34-38
- procesos activos 36
- procesos pasivos 34
- propiedades bioeléctricas 44
- transporte activo primario 36, 37
- transporte activo secundario 38
- transporte en masa 36, 38

Metabolismo
- del eritrocito 291
- del hierro 289, 290

Micción 192, 194, 224, 235, 243, 253, 258, 262, 264, 266, 478, 568, 569, 571, 572, 575, 591, 958, 990, 1066, 1106, 1111

Microcirculación 284, 293, 405, 406, 409, 410, 652

Microorganismos 259, 300, 302, 306, 307, 311, 313, 331- 333, 583, 626, 653, 673, 701, 703, 706, 709- 715, 988, 1161

Minerales 287, 515, 580, 583, 584, 586, 614, 634, 701, 734, 765, 990, 1019, 1021, 1028, 1029, 1058, 1091, 1132, 1138, 1140

Mineralocorticoides 886-888, 893, 895, 899

Miofibrillas 61-63, 67, 70, 74, 80, 358, 359, 1024

Miometrio 87, 789, 926, 929, 967, 975, 989, 995, 997, 1001-1007, 1040, 1069, 1084, 1109, 1110, 1118, 1142

Miosina 17, 60-78, 80, 83, 86, 89, 90-94, 96, 303, 339, 348, 552, 610, 876, 969, 1003, 1004, 1027, 1203, 1204, 1205

Moco 39, 182-184, 187, 262, 449, 464, 484, 628, 638, 648-655, 676- 679, 682, 734, 735, 892, 930, 967, 1035, 1052, 1054, 1057, 1066, 1103, 1109, 1111, 1117, 1118, 1121

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Molleja 718-726, 729, 730, 1131, 1140
Monocitos 300-302, 306, 307, 310-315, 322, 325, 850, 933, 1175, 1176
Mórula 967, 983, 984, 1037, 1067, 1085, 1096, 1107, 1121, 1148
Motilidad
del intestino delgado 621-626
del intestino grueso 626-629
esofágica 615, 725, 728
gástrica 257, 616-620, 655, 656, 725, 867, 883
regulación 618, 626, 704, 708
MSH 602, 606, 761, 784, 793, 795, 797, 799, 800
Mucosa gástrica 602, 620, 626, 647-650, 652-655, 722, 852, 858, 861, 883, 928, 930, 932, 1193
Músculo
cardíaco 48, 60, 80-84, 87, 89, 93, 112, 114, 115, 230, 233, 239, 358-360, 362-364, 386, 389, 398, 400, 401, 407
esquelético 48, 60-78, 80-83, 86, 87, 89, 91, 92, 95, 100, 113-115, 120, 126, 127, 132, 134, 193, 228, 232, 238, 363, 401, 406-408, 411, 412, 428, 429, 433, 437, 606, 607, 713, 798, 828, 832, 842, 878, 879, 891, 910-914, 928, 930, 932, 1003, 1024, 1184, 1208, 1210, 1220, 1221, 1224
liso 60, 80, 86-97, 111, 114, 115, 139, 192, 230, 237-241, 243, 334, 337, 346, 405-407, 410, 411, 428-434, 436, 438, 440, 441, 449, 458, 493, 566-568, 571-575, 610, 612, 615, 616, 620, 629, 630, 704, 843, 866-868, 880, 898, 902, 908, 911, 912, 919, 921, 927, 929, 931, 933, 934, 967, 972, 975, 1001-1003, 1013, 1045, 1175, 1192, 1224
mecanismo de contracción 92, 1027
Necesidades nutritivas 588, 589, 709
Nefrona 507-512, 514, 518, 522-531, 533, 534, 538-541, 544-546, 548, 788, 835, 837, 841, 847, 892, 893, 919
Nervios
motores 155, 201, 207, 410, 412, 572, 573, 612, 615, 616, 679, 1024
sensoriales 195, 204, 572, 575, 759, 788, 954
Neurofisinas 109
Neurohipófisis 437, 545, 548, 759, 761, 782-789, 791, 794, 796, 805, 911, 914, 918, 976, 1007, 1024-1026, 1084, 1110, 1119, 1142, 1228
Neuromodulador 108, 110, 111, 240, 787, 858, 1124
Neurona/s
interneuronas 29, 48, 110, 111, 193-195, 197, 212, 235, 242, 243, 432, 612, 623, 644, 963
motoras 29, 57, 72, 105, 108, 113, 193, 197, 222, 223, 225, 228, 235, 435, 612, 616, 842, 1205
medulares 193
posganglionar 230, 242, 611, 613, 616, 618, 622
preganglionar 109, 229, 230, 231, 233, 234, 237, 243, 398, 432, 434, 571, 612, 613, 616, 622, 650, 654, 811, 907
sensoriales 29, 120, 140, 178, 188, 193, 235, 482, 612, 623, 789, 790, 1103
Neuropéptidos
angiotensina 109, 111, 397, 430, 431, 436, 437, 509, 515, 517-519, 529, 534, 535, 789, 886, 895-899, 911, 915, 918-922, 1193, 1197, 1224, 1225, 1227, 1228, 1229
encefalinas 109, 240, 671, 728, 762, 786, 797, 800, 858, 861, 903,
VIP 109, 111, 240, 568, 572, 613, 618-620, 623, 629, 638, 640, 641, 643, 654, 656, 660, 662, 663, 667-670, 709, 788, 796, 858, 861-863, 865-867, 944, 1136, 1150
Neurotensina 109, 603, 623, 626, 629, 662, 670, 728, 729, 861, 862, 865-868, 942, 944
Nociceptores 120, 121, 123, 137-139, 480, 485, 624, 929
Neutrófilos 300-305, 307-315, 318, 326, 331, 893, 933, 1104, 1105, 1106, 1193,
Noradrenalina 84, 85, 95, 96, 103, 109, 110, 114, 152, 230, 233, 237-241, 251, 337, 397-401, 433, 434, 436-438, 443, 532, 568, 618, 638, 660, 670, 728, 730, 761, 764, 787, 806, 809, 811, 812, 865, 898, 902-915, 918, 919, 928, 1064, 1100, 1142, 1192, 1194, 1223, 1224, 1227
Neurotransmisores 7, 30-35, 39, 47, 60, 86, 91, 92, 94-97, 100-114, 122, 123, 158, 159, 177, 179-181, 188, 237-241, 249, 422, 435, 482, 568, 571, 572, 574, 593, 596, 598, 602, 610, 612, 613, 616, 618, 623, 626, 629, 638, 650, 653, 660, 662, 664, 668-670, 704, 705, 709, 758, 759, 761, 770, 772, 785-788, 800, 812, 858, 860-862, 873, 876, 902, 906, 909, 928, 929, 941, 943, 944, 963-965, 970, 1003, 1022, 1064, 1066,
Neurotransmisión
colinérgica 102, 152, 230, 232, 237, 239, 240, 253, 254, 412, 433, 449, 613, 622, 631, 653-655, 667-669, 902, 930, 1145
noradrenérgica 230, 253, 254, 433, 622, 624, 909, 1147
Nidación 985
Núcleo caudado 192, 213
Núcleo rojo 192, 198-200, 212-214, 216
Nucleótidos purínicos 109, 110
Nutrición animal 579-590
Olfato 30, 112, 120, 121, 143, 144, 153, 154, 176, 177, 181-188, 220, 221, 256-259, 484, 595, 645, 772, 783, 970, 1034, 1063, 1064, 1072, 1079, 1082, 1103, 1116, 1124, 1126
Oído
anatomía 120, 165-174, 192
externo 166, 167, 170, 203
función 170-173, 203, 214
interno 166-168, 170, 192, 203, 214, 270, 1148
medio 166-168, 170, 174, 203, 249
Omaso 601, 698-701, 704, 705, 708
Oogénesis 967, 968, 1130
Órgano tendinoso de Golgi 58, 121, 127, 128, 130, 132-134, 192, 196, 197, 398, 484

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Osmolaridad 228, 260, 272, 273, 412, 432, 528, 529, 531, 538-548, 618, 619, 656, 680, 789, 790, 894, 896, 898, 899, 919

Ósmosis 35, 37, 271, 274, 275, 279, 739, 741, 894

Ovarios 719, 759, 799, 804, 880, 966, 970, 972, 974, 976, 989, 999, 1013, 1014, 1018, 1024, 1027, 1028, 1032-1038, 1045, 1046, 1048, 1049, 1051-1053, 1056, 1062, 1063, 1065, 1066, 1078, 1081, 1086, 1093, 1095, 1101, 1102, 1104, 1105, 1107-1109, 1111, 1116, 1120-1125, 1130-1139, 1144

Ovejas 144, 153, 195, 201, 221, 222, 251, 252, 258, 264, 278, 283, 284, 288, 301, 309, 311, 329, 421, 449, 454, 507, 586, 603, 611, 613, 624-628, 630, 660, 666, 667, 684, 686, 687, 693, 695, 698, 702, 704-708, 804, 808, 810, 813, 814, 855, 886, 929, 940, 942, 962, 963, 966, 970, 972, 985, 986, 988-990, 995, 997, 1000-1002, 1005, 1006, 1010, 1011, 1017, 1022, 1027, 1028, 1037, 1062, 1077, 1086

Oviposición 1130, 1134, 1135, 1137, 1139, 1142, 1148

Ovulación 799, 880, 932, 962, 965-969, 971-974, 980, 984, 989, 991, 1010, 1013, 1027, 1032-1036, 1038, 1046, 1048, 1051, 1052, 1056-1058, 1062, 1064, 1066, 1070, 1074, 1075, 1078, 1080, 1081-0184, 1088-1090, 1094, 1101, 1102, 1104, 1105, 1107, 1108, 1111-1113, 1116, 1117, 1121-1127, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1137, 1138, 1139, 1142, 1143, 1149

Óxido nítrico 19, 20, 97, 109, 111, 240, 314, 411, 422, 429, 430, 433, 441, 443, 514, 568, 611, 623, 650, 652, 687, 775, 797, 880, 895, 975, 1003, 1211

Oxitocina 109, 761, 785, 786, 788, 789, 790, 893, 929, 975, 976, 995, 998-1003, 1005, 1007, 1024-1027, 1033-1036, 1040, 1067, 1069, 1071, 1073, 1084, 1087-1089, 1110, 1118, 1119, 1137, 1142, 1197, 1220

Páncreas 230, 293, 594, 602, 604-607, 656, 660-664, 666-671, 676, 678, 718, 719, 723, 724, 727, 730, 747, 751, 761, 765, 782, 787, 814, 824, 859, 862-864, 866, 867, 872, 873, 875, 877, 879, 881, 883, 884, 911, 912, 914, 918, 920, 930, 939, 942, 946, 984, 1162, 1190, 1226, 1227

Paratohormona 761, 842, 854, 940

Parto 87, 261, 262, 265, 309, 359, 478, 587, 788, 789, 854, 855, 893, 929, 932, 967, 976, 985, 988, 989, 991, 994-997, 998-1007, 1012, 1014, 1015, 1017-1020, 1027, 1028, 1038-1041, 1052-1056, 1058, 1062, 1069, 1070, 1074, 1078, 1082, 1085-1091, 1096, 1101, 1105, 1108-1111, 1114, 1116-1126, 1130, 1167

Pelvis renal 506, 507, 567

Perros 134, 143, 144, 147, 153, 154, 161, 166, 177, 179, 181, 183, 194-197, 202, 203, 205, 207, 208, 213, 215, 220-224, 229, 231, 235, 246, 248, 249, 251-253, 255, 258, 259, 261, 263, 264-266, 278, 283, 284, 288, 289, 293, 296, 297, 301, 304, 308, 309, 320, 329, 332, 333, 339, 343, 350, 363, 372, 373, 378, 379, 381, 388, 412, 414, 421, 423, 449, 452-454, 456, 466, 480, 485, 507, 511, 513, 516, 530, 539, 553, 561, 562, 571, 601, 611, 613-615, 618, 621, 622, 624-630, 634, 635, 637, 640, 648-650, 660, 666-669, 678, 686, 687, 693, 784, 790, 791, 853, 854, 855, 858, 862, 886, 890, 891, 894, 897, 898, 922, 939, 942, 943, 944, 946, 951-953, 958, 1029, 1101, 1103, 1105-1107, 1109, 1111, 1113, 1159, 1161, 1163, 1166, 1168, 1170, 1171, 1173, 1174, 1192

Pinocitosis 38, 39, 327, 413, 986, 1029

Placentación 985, 986, 1045, 1085, 1109

PMSG 976, 999, 1037, 1038-1040, 1108, 1109

Polipéptido pancreático 602-605, 626, 666, 670, 728, 730, 788, 861, 865-867, 873, 874, 884, 1227

Porcinos 838, 844, 952, 986, 1028, 1078, 1079, 1081, 1083, 1085-1087, 1089-1091, 1093-1096, 1166

Pseudogestación 265, 1102, 1110, 1113, 1119, 1123-1126

Potenciales
- bases iónicas 48-50
- cardíaco 82-84, 372, 373, 375, 377-379
- cocleares 171
- de acción 35, 40, 46, 47-60, 66, 70-72, 74-76, 80-84, 91, 92, 95, 100-108, 112, 113, 120, 122-126, 136, 146, 173, 179-181, 185, 204, 207, 337, 370, 372, 386, 397, 400, 401, 422, 432, 435, 479, 482, 567, 610, 611, 624, 786, 790, 894, 1016, 1026
- de membrana 29, 35, 37, 39-43, 46-56, 70, 82, 83, 91, 92, 104-108, 158, 159, 171, 181, 184, 370, 567, 611, 639, 641, 980
- de Nernst 39, 42-44, 46, 50, 51
- de receptor 47, 179-181, 184, 430
- en espiga 48, 567, 707
- en reposo 35, 40-43, 46, 48, 51, 53-58, 70, 92, 105-108, 370, 611
- graduado 47-48
- invertido 48
- periodo refractario 48, 53, 55, 82, 84, 124, 364, 1072
- postsináptico 47, 100, 102-108, 123, 239, 247, 433, 786, 908, 909
- propagación 28, 30, 55-58, 80, 101, 104, 122, 127, 166, 238

Presión 7, 58, 80, 81, 86, 87, 115, 120, 121, 125, 127, 130, 131, 140, 141, 148, 166, 170, 171, 176, 194-196, 198, 200, 201, 220-222, 228, 243, 244, 248, 249, 252, 271, 273-275, 286, 309, 336, 339, 357, 358, 360-362, 365, 367, 372, 386, 387, 389, 397-401, 404-406, 410, 414-416, 420-424, 428-438, 440-443, 448-452, 454-458, 463-466, 468, 470, 472, 474, 475, 478, 481, 484, 486, 489, 490, 494, 495, 497-499, 501, 513-519, 522, 523, 529, 542, 545, 547, 548, 556, 567-569, 571, 584, 613-615, 617, 620, 626, 628-630, 637, 680, 685, 703, 705, 707, 708, 720, 724, 737, 740, 766, 782, 789, 790, 865, 894, 897-900, 913, 915, 918-921, 926, 933, 951, 972, 987, 990, 1007,

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

1010, 1020, 1026, 1027, 1042, 1054, 1080, 1089, 1146, 1160, 1171, 1174, 1192-1196, 1198, 1199, 1211-1213, 1222, 1223, 1227-1229, 1244

Presión osmótica 9, 271, 273-275, 414, 415, 515, 523, 542, 545, 547, 584, 680, 740, 790

Presión sanguínea 120, 194, 200, 201, 336, 339, 362, 365, 410, 419-425, 435, 440, 514, 515, 517, 518, 548, 766, 789, 918, 921, 933, 990, 1174, 1222, 1223, 1229

Prensión 613, 614, 724

Procesos biológicos 4, 5, 765, 804, 932, 1050

Prolactina 109, 249, 534, 535, 603, 721, 761, 763, 776, 784, 785, 788, 795, 797, 798, 814, 852, 892, 909, 926, 930, 941-943, 976, 991, 996, 1012-1015, 1021, 1025, 1033-1035, 1046, 1067, 1071, 1072, 1081, 1082, 1088, 1089, 1102, 1105, 1108, 1109, 1110, 1113, 1118-1122, 1126, 1127, 1149, 1221

Proenzimas 343, 648, 650, 651, 664, 671, 751

Progesterona 87, 761, 764, 778, 780, 796, 798, 799, 877, 887, 888, 893, 899, 929, 962, 965, 967, 971-976, 983, 988-991, 995-1007, 1012-1015, 1017-1020, 1024, 1033-1036, 1038-1040, 1048-1053, 1057, 1065-1069, 1074, 1081, 1100-1105, 1107-1114, 1116, 1119, 1120, 1122-1126, 1134-1136, 1142

Prostaciclinas 340, 341, 350, 429-431, 519, 897, 921, 897, 921, 926, 927, 928, 930-932, 1001

Prostaglandinas 138, 139, 251, 430, 432, 443, 484, 506, 517, 519, 532, 548, 567, 574, 629, 652, 653, 655, 670, 761, 762, 775, 892, 897, 904, 918-922, 926-932, 942, 965, 973, 995, 997, 998, 999, 1001-1003, 1034-1036, 1040, 1052, 1066, 1067, 1070, 1081, 1082, 1084, 1085, 1088, 1105, 1109-1111, 1118, 1136, 1138, 1142, 1175, 1176

Próstata 568, 569, 798, 926, 952, 953, 959, 970, 1045, 1090

Proteínas 4, 14, 15-22, 30-40, 43, 50, 60-65, 67, 69, 71, 73, 74, 83-85, 89-92, 94, 96, 97, 101-104, 110, 114, 121, 122, 146, 148, 156, 157, 159, 176, 179, 180, 181, 183-185, 188, 238, 239, 241, 259, 271, 273, 274, 276, 277, 282-284, 286-291, 301-304, 307, 311, 313, 319, 321-327, 329-331, 338-344, 346-351, 398, 414-416, 431, 455, 463, 470, 471, 474, 475, 499, 513-515, 529, 530, 532, 533, 540, 545, 552, 553, 554, 556, 560-562, 572, 580, 581, 583-589, 598, 602, 605, 607, 610, 613, 616, 621, 634, 636, 638, 640-642, 644, 648, 650, 651, 653, 656, 659-665, 667-672, 677, 680, 681, 684-687, 690-693, 695, 698, 709, 712-715, 726, 727, 734, 736-739, 743, 743-753, 759, 761, 763, 764, 766, 770-780, 790, 798, 799, 808, 809, 811, 812, 814, 818, 819, 820, 822, 823, 826-828, 832, 833, 839, 840, 842, 844, 845-848, 851, 853, 860, 862, 865, 873, 874, 876, 877, 879, 880-882, 884, 886-889, 891, 892, 895, 896, 898, 900, 903, 908, 909, 910, 911, 919, 927, 928, 931-933, 937, 940, 943, 950, 954, 959, 971, 974, 975, 980 981, 987-990, 1014, 1018, 1019, 1020, 1022, 1024, 1028, 1032, 1053, 1067, 1069, 1096, 1100, 1109, 1135-1137, 1138, 1140, 1142, 1143, 1145, 1147-1149, 1154, 1155, 1156, 1160-1162, 1175

Protrombina 342-344, 346-348, 350, 351, 684

Proventrículo 698, 718, 721-723, 725, 726, 728, 730, 1140

Pubertad 264, 765, 798, 852, 867, 936, 941, 945, 946, 954, 958, 963-966, 969, 974, 1012, 1013, 1032, 1045-1050, 1056, 1058, 1062, 1063, 1070, 1071, 1078-1080, 1082, 1090-1092, 1100, 1101, 1104, 1116, 1118, 1119, 1120, 1123-1126, 1137, 1144, 1147

Pulso arterial 419-425

Pulso venoso 424

Putamen 192, 213

Quilomicrones 691, 727, 745, 748, 749, 879

Quimiorrecepción 175-189

Quimiorreceptores 176, 177, 179, 181, 397, 398, 422, 432, 436, 479, 480, 482, 483, 484, 500-502, 595, 598, 600, 601, 620, 630, 644, 645, 655, 667, 918, 1195, 1196, 1198

Quimiorreceptores sensoriales 120, 121, 175-189, 436, 479, 645, 1103

Rata 20, 134, 144, 250, 251, 255, 278, 279, 325, 408, 411, 421, 454, 509, 516, 517, 518, 528, 530, 539, 546, 594, 596, 598, 601, 603, 605-607, 624-626, 637, 640, 648, 660, 665, 666, 668, 669, 686-689, 691-693, 695, 805, 808, 814, 840, 844, 886, 936, 942-945,955, 957, 967, 972, 985, 1010, 1013, 1019, 1116, 1120, 1124, 1158, 1159, 1193

Ratón 144, 183, 187, 253, 258, 259, 265, 325, 454, 508, 539, 544, 598, 603, 604, 606, 624, 626, 640, 686, 687, 689, 691, 693, 760, 772, 810, 837, 843, 876, 878, 886, 895, 925, 985, 1010, 1012, 1013, 1022, 1037, 1116-1124, 1159, 1193

Reabsorción
- de ácido úrico 530
- de agua 437, 523, 525, 526, 529, 530, 535, 541-544, 545, 546, 548, 549, 788, 892, 894, 919, 921, 922, 1228
- de aminoácidos 511, 514, 523-531, 656, 668, 671, 680, 727, 728, 750-753
- de bicarbonato 529, 530, 651, 704, 743, 1140
- de glucosa 529, 688
- de potasio 526, 531
- de urea 523, 531, 544

Receptores
- adaptación 124-126, 131, 132, 136, 142, 153, 158, 160, 184, 185, 186, 483, 484
- adrenérgicos 22, 84, 85, 104, 107, 237-240, 249, 401, 433, 436-438, 443, 510, 518, 571-573, 575, 596, 638, 640, 644, 707, 806, 809, 811, 812, 823, 876, 897, 908-912, 944, 1064, 1224
- gustativos 120, 121, 176-181, 183, 634
- muscarínicos 107, 110, 237, 239, 240, 398, 430, 433, 434, 570, 572, 573, 575, 638, 643, 944
- nicotínicos 60, 70, 72, 103, 110, 113, 114, 237, 239, 571, 573, 575, 613, 615, 906, 908
- olfativos 188, 257, 729, 892

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

presinápticos 100-102, 105-108, 112, 193, 239, 433, 434, 572, 909
sensoriales 11, 29, 119-128, 130, 137, 143, 150, 158, 220, 228, 398, 432, 435, 436, 1024

Recuento leucocitario 305, 307-309

Relaxina 976, 991, 995, 998, 1001, 1003, 1038, 1039, 1067, 1081, 1087, 1109, 1111, 1118

Renina 232, 436-438, 506, 509, 510, 517-519, 535, 649, 886, 894-900, 909, 911, 913, 915, 918-922, 942, 1193, 1224, 1225, 1227-1229

Reflejos
autonómico 607, 638, 1220
de Bainbridge 389, 399, 1195
de Barrington 571
de enderezamiento 194, 248
de estiramiento 195, 196, 430, 432, 434, 435, 436, 483, 569, 571, 574
de locomoción 194, 1192, 1195, 1197, 1199
de parpadeo 201, 202
de rascado 194
de sostén 194, 200
de succión 202, 701, 1021, 1024, 1025, 1027, 1028, 1089, 1090, 1122
de la marcha 194, 195
de la masticación 201, 202, 223, 596, 613, 617, 619
de la tos 202, 450
del estornudo 201, 202, 484
del tronco encefálico 140-143, 199, 203, 478, 613, 620, 1168, 1198
del vómito 201, 202, 620, 621, 644
espinales 194, 195, 198, 199, 569, 572
extensor cruzado 194-197
extrínsecos 243, 400, 409, 410, 428, 432, 433, 611, 612, 619, 626, 629, 704, 705, 721
flexor 195-197
lacrimal 201, 202
oculocardíaco 201, 202, 399
quimiorreceptor 176, 177, 179, 181, 397, 432, 436, 480, 484, 500-502, 517, 598, 600, 620, 621, 630, 645, 655, 667, 1103, 1194-1196, 1198
salival 201, 243
tendinoso de Golgi 195-197

Repolarización 35, 48, 49, 53-56, 70, 71, 82, 84, 92, 370, 372, 377, 977

Resistencia de las vías aéreas 448, 452, 457, 458, 464, 490, 494, 495, 990, 1198

Respiración en las aves 489-502

Retículo 17, 18, 30, 37, 62, 63, 72, 81, 83, 93-96, 139, 156, 180, 213, 215, 225, 235, 239, 252, 259, 284, 285, 287, 288, 290, 293, 301, 307, 339, 360, 398-400, 509, 519, 601, 610, 638, 660, 663, 677, 685, 691, 693, 698-715, 734, 748, 763, 774, 775, 839, 862, 872, 873, 875, 887, 888, 903, 911, 923, 1003, 1016, 1018, 1020, 1206, 1209

Retina 110, 112, 121, 147-153, 155-160, 162, 163, 207, 775, 804, 805, 808-812, 827, 962, 963, 1032, 1064, 1071, 1134

Riñón 10, 139, 202, 231, 232, 286, 293, 307, 312, 358, 414, 428, 429, 432, 437, 443, 444, 506-508, 510-513, 516, 519, 523, 530, 532, 538-540, 544, 546-548, 552, 554-556, 559, 562, 566-569, 586, 604, 606, 688, 693, 694, 713, 719, 724, 758, 759, 761, 764, 788-790, 805, 819, 823, 824, 834-837, 840, 841, 844-849, 852-854, 875, 878, 881, 886, 889, 890, 892-895, 897, 906, 911, 913, 918-923, 925, 927, 929, 931, 933, 937, 939, 941, 959, 966, 975, 986, 989, 1131, 1140, 1144, 1148, 1149, 1193, 1225, 1227, 1228

Rodopsina 146, 156-160, 775, 808, 933

Ronroneo 485

Rumen 139, 252, 532, 582, 583, 601, 637, 651, 655, 698-715, 1157, 1161, 1169

Rumia 251, 252, 259, 262, 478, 614, 616, 702, 704-707

Saciación 593, 595, 599-601

Sarcómero 62-67, 69-72, 75-77, 80, 81, 84, 114, 359, 360, 1003

Secreción
biliar 532, 619, 621, 624, 673, 686-693, 695, 696, 724, 727, 730, 743, 745, 749, 828, 858, 865-868, 872, 884, 930
gástrica 235, 553, 604, 605, 616, 624, 637, 647-657, 667, 668, 677, 721, 726, 744, 864, 866
intestinal 675-682, 726, 727, 730, 739, 744, 747, 759, 761, 788, 796, 835, 857-869, 876, 892, 1024
pancreática exocrina 660-674, 866
salival 234, 243, 633-646, 655, 673, 676, 709, 713, 720, 721, 750, 872, 914, 1080
regulación 636, 641, 645, 649, 653, 654, 656, 660, 662, 670, 678, 681, 690, 709, 759, 760, 765, 766, 775, 777, 786, 797, 798, 800, 805, 808, 809, 812, 815, 818, 823-826, 843, 858, 876, 880-884, 892, 896, 898, 905, 907, 908, 931, 936, 938, 939, 941, 944, 945, 970, 971, 1016-1018, 1026, 1046, 1053, 1069, 1100, 1118, 1134, 1147, 1220-1223, 1226, 1127

Secretina 6, 109, 603, 620, 626, 629, 653, 654, 656, 661-664, 668-671, 677, 681, 688, 709, 729, 730, 748, 761, 844, 858, 861, 862, 864-867, 876, 883, 930, 942, 944

Segundos mensajeros 16, 19, 95, 97, 103, 104, 107, 111, 159, 180, 184, 518, 574, 641, 766, 770, 772, 774, 776, 790, 812, 824, 832, 839, 843, 848, 859, 896, 909, 930, 1003

Sensibilidad somática 130, 140,

Serotonina 109, 138, 139, 180, 240, 251, 253, 254, 304, 305, 337, 339-342, 350, 411, 422, 430, 431, 484, 568, 572, 598, 623, 626, 630, 669, 681, 707, 709, 728, 772, 797, 804, 806, 807, 809, 812, 859-861, 863-866, 868, 902, 903, 928, 929, 931, 944, 963, 965

Sinapsis
eléctricas 30, 100, 111, 112, 235
excitadoras 105, 106, 108, 186
fatiga sináptica 112
hendidura sináptica 96, 100-103, 113
inhibidoras 107, 108, 186, 187
mixtas 100, 112

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

PPSE 104-108, 112, 113
PPSI 104, 107, 108, 112, 113
químicas 100, 101, 104, 105, 107, 108, 112, 235, 237
sumación espacial 47, 106
sumación temporal 47, 106

Síndromes 8, 22, 188, 203, 207, 605, 691, 694, 695, 787, 853, 880, 891, 899, 900, 939, 1057, 1088

Sistema/s
amortiguadores 554-556
de bicarbonato 554, 555
de fosfato 553-556, 559, 561
de proteínas 552-554, 556
autónomo 6, 60, 86, 95, 103, 110, 114, 115, 128, 140, 227-244, 567, 570, 612, 616, 681, 729, 759, 782, 787, 813, 862, 876, 881, 883, 1189, 1194, 1195
calicreína-cinina renal 518, 519, 921, 922,
entérico 86, 95, 229, 241-243, 612, 623, 650, 654-656
extrapiramidal 212, 224, 225
límbico 186, 192, 221, 228, 229, 246, 256, 257, 260, 398, 759, 782, 786, 888, 906
parasimpático 96, 115, 140, 201, 202, 229, 230, 233-235, 237, 239-243, 248, 365, 367, 398-400, 432-434, 449, 458, 566, 568, 570, 571, 594, 643, 644, 681, 721, 724, 804, 858, 862, 876, 883, 1171, 1189, 1194, 1220, 1239
piramidal 192, 212, 213, 216, 221, 223-225, 872
renina-angiotensina 436, 437, 517-519, 535, 897, 899, 911, 915, 918, 919, 921, 922, 1224, 1225, 1227, 1228
simpático 96, 202, 229, 231, 233, 237, 240-242, 249, 367, 398, 400, 433, 449, 493, 568, 570, 603, 681, 724, 791, 804, 811, 862, 1189, 1190
vomeronasal 187, 1103

Somatomedinas 787, 891, 892, 937, 1053

Somatostatina 109, 111, 240, 605, 623, 626, 648-650, 653-655, 664, 670, 671, 677, 682, 709, 729, 730, 761, 787, 788, 796, 797, 826, 858, 861-868, 873, 874, 876, 880, 881, 883, 884, 935, 937, 938, 941-945, 1024, 1227

Sudoración 192, 198, 232, 244, 259, 278, 279, 586, 620, 782, 828, 904, 915, 1167-1174, 1176, 1190, 1196, 1222, 1124, 1125, 1128, 1171, 1238

Sustancia negra 192, 198, 212-214

Sustancia 14, 16, 28, 32-34, 36, 38, 39, 46, 60, 71, 86, 87, 93, 122, 138-142, 169, 176, 177, 179, 181-184, 187, 188, 192, 193, 198, 201, 212-214, 235-237, 240, 241, 243, 250, 251, 254, 271, 274-278, 286, 289, 290, 293, 294, 297, 300, 302, 304, 307, 311, 315, 318, 319, 322, 331, 333, 341, 357, 362, 399, 410, 413, 414, 422, 431, 442, 443, 448, 478, 484, 492, 495, 496, 506, 508, 511, 512-516, 519, 522-525, 532, 553, 554, 558, 569, 572, 573, 580, 581, 583, 584, 586, 592, 602, 603, 607, 611, 621, 623, 636, 638, 643, 644, 652, 653, 670, 677, 678, 681, 682, 684, 688, 695, 698, 701, 706, 707, 711, 713, 714, 720, 722, 725-729, 734, 736, 737, 739, 746, 758-762, 764, 782, 785, 789, 813, 828, 829, 858, 860, 865, 866, 868, 873, 893, 902, 904, 906, 908-910, 915, 920, 921, 924, 926, 928, 929, 933, 944, 946, 950, 952, 954, 958, 968, 969, 972, 982, 985, 986, 988, 989, 1003, 1020, 1036, 1082, 1085, 1103, 1106, 1107, 1109, 1133, 1145, 1148, 1154, 1155, 1159, 1160, 1176, 1189, 1197, 1203, 1204, 1221

Tálamo 128, 140-143, 162, 172, 181, 186, 187, 192, 200, 201, 207, 213, 215-217, 220, 221, 229, 247, 248, 254, 570, 782, 783

Temperatura rectal 1111, 1114, 1166, 1167, 1171-1174

Termoneutralidad 1167, 1170, 1173

Termorreceptores 120-122, 125, 130, 135-137, 228, 259, 480, 500, 501

Termorreceptores sensoriales 121, 122, 135, 136

Testículos 293, 606, 799, 804, 814, 827, 845, 950, 951-954, 958, 966, 1013, 1032, 1042, 1045-1047, 1049, 1056, 1063, 1071-1074, 1091, 1107, 1119, 1122, 1126, 1144, 1145-1147, 1173

Timo 305, 311, 312, 319-321, 326, 332, 407, 759, 838, 893, 923-925

Timosinas 924, 925

Tiroides 4, 363, 759, 761, 782, 784-787, 799, 808, 817-830, 837, 838, 858, 860, 889, 930, 984, 1137, 1220, 1222

Tiroxina 397, 761, 764, 787, 820, 822, 823, 829, 918, 1023, 1137, 1168, 1174, 1222

Tonicidad cardíaca 364, 365

Trabajo cardíaco 389

Tracto espinocervical 142

Tracto espinocerebeloso 143

Transmisión neurohumoral 235, 432

Transporte
de dióxido de carbono 34, 201, 282, 284, 462
de gases 10, 367, 408, 413, 448, 461-468, 470-476, 490, 494, 497-499, 501, 985, 1197-1199, 1244
de oxígeno 284, 286, 287, 289, 291, 365, 388, 389, 396, 410, 442, 462, 470, 474, 499, 828, 986, 1186, 1187, 1190, 1192, 1197, 1224, 1228, 1236, 1238, 1239, 1240, 1241

TRH 109, 603, 606, 671, 761, 763, 785-787, 796, 797, 814, 818, 823-826, 930, 942, 944, 1021, 1022, 1033, 1034, 1147

Trígono 231, 232, 234, 568, 570, 912, 914

Triyodotironina 761, 820, 1137, 1222

Tromboxanos 337, 340, 430, 431, 926-928, 931, 932, 1001

Tronco encefálico 109, 140-143, 191-209, 203, 212-215, 220, 225, 228, 229, 246, 248, 253, 255, 257, 432, 478, 479, 483, 569, 570, 573, 596, 613, 620, 906, 915,1168, 1198

Tropomiosina 61, 63, 65-69, 71, 72, 80, 83, 84, 89

Troponina 61, 63, 65-69, 71-73, 80, 83, 84, 89, 400, 1236

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.

Unión neuromuscular 60, 70-72, 95, 99-115, 235
Unión ureterovesical 567, 568
Uréter 88, 139, 231, 506, 507, 530, 566-568, 570, 572, 914
Uretra 507, 566, 568-573, 951, 952, 1047, 1051, 1123
Útero 87, 202, 305, 433, 798, 843, 893, 909, 910, 912, 914, 929, 932, 966, 967, 972, 974-976, 980, 983-985, 988-991, 994, 997-999, 1001-1005, 1007, 1033-1037, 1041, 1045, 1046, 1051, 1053-1055, 1066-1068, 1070, 1074, 1081, 1083-1085, 1087, 1088, 1090, 1093, 1105, 1107, 1109-1111, 1116, 1118, 1120, 1121, 1223, 1125, 1126, 1135, 1137-1142, 1146
Vacunación 332, 333
Vaina de Waldeyer 1130
Vasopresina 109, 436, 437, 529, 534, 671, 761, 787-790, 797, 888, 909, 911, 918, 922, 1026, 1118, 1119, 1142, 1197, 1220, 1221, 1223, 1228, 1229
Vasos sanguíneos 31, 60, 63, 86, 96, 97, 111, 139, 187, 228, 230-232, 233, 240, 241, 243, 302, 307, 311, 313, 314, 336-338, 340, 341, 343, 344, 348, 350, 356, 357, 365, 386, 396, 404, 405, 407, 409-411, 413, 415, 420, 422, 428, 430, 432, 433-437, 440, 443, 449, 566, 573, 574, 643, 644, 660, 669, 685, 815, 835, 872, 886, 905, 913, 932, 951, 985, 999, 1019, 1020, 1024, 1053, 1131, 1148, 1171, 1193, 1202, 1228
Velocidad sanguínea 7, 336, 357, 414, 422, 423
Vejiga urinaria 80, 87, 88, 197, 198, 202, 228-232, 234, 238, 239, 408, 507, 566-574, 843, 852, 893, 912, 914, 953, 989, 990, 1051
Ventilación pulmonar 447-459, 462, 480, 481, 483-485, 498, 828, 829, 1157, 1187, 1197, 1244
Vesícula biliar 137, 139, 230, 232, 244, 407, 604, 605, 661, 677, 686, 690, 693, 695, 696, 718, 719, 724, 730, 748, 866-868, 872, 883, 913
Vías
  auditivas 172, 173, 248
  espinocerebelosa 140, 142, 143, 215, 216
  espinotalámica 141-143
  gustativas 594
  lemniscal 140-142
  motoras 192, 199, 213, 220, 225
  olfatoria 256, 594
  parasimpáticas 115
  sensitivas 119-128, 248
  simpáticas 502
  urinarias 566-575, 834, 988
  vestibulares 207, 208, 215, 621
  visuales 152, 162, 249, 594, 810
Vigilia 110, 192, 200, 201, 246-257, 596, 812
VIP 109, 111, 240, 568, 572, 613, 618, 619, 620, 623, 629, 638, 640, 641, 643, 650, 654, 656, 660, 662, 663, 667-670, 709, 788, 796, 858, 861-863, 865-867, 944, 1136, 1150
Visión
  acomodación ocular 150, 151, 243
  adaptación 153, 158, 160
  binocular 153, 154
  de los colores 157, 160-162
  escotópica 159, 163
  fotoquímica 157-159
  fotópica 159, 160, 163
Vitaminas 34, 156-158, 259, 287, 288, 343, 350, 351, 363, 506, 511, 533, 534, 580, 582, 584, 585, 628, 648, 651, 653, 671, 684-686, 692, 713, 727, 728, 734, 743-747, 761, 770, 771, 778, 779, 833, 836, 840, 845-849, 851, 853, 854, 892, 918, 930, 940, 988, 1019, 1028, 1029, 1091, 1109, 1140
Vitamina D 506, 533, 534, 584, 684, 686, 728, 743, 744, 761, 770, 771, 778, 779, 833, 836, 840, 845-849, 851, 853, 854, 892, 918, 930, 940, 1140
Volúmenes
  de agua 271, 276-278, 530
  de fluido intersticial 278
  de fluido intracelular 278
  de sangre 84, 115, 188, 275, 277, 278, 283, 389, 396, 400, 422, 432, 433, 435-438, 440, 442, 467, 508, 782, 789, 894, 1019, 1196, 1222, 1228, 1229
  plasmático 274, 276-278, 304, 894, 899, 921, 990, 1109, 1171, 1192, 1193
  respiratorio 248, 450-458, 490-492, 1197, 1198, 1245, 1246
Vómito 201, 202, 208, 279, 450, 546, 560, 619, 622, 644, 646, 899
Yema 131, 177, 1012, 1013, 1131-1133, 1136-1139

© Editorial Tébar Flores. Prohibida la reproducción sin la autorización expresa de la editorial.